ISOQUINOLINE DERIVATIVE AND ITS PHARMACEUTICAL USE

Publication number: JP4275288
Publication date: 1992-09-30

Inventor: NAGASE HIROSHI; WAKITA HISANOBU; KAWAI KOJI;

ENDO TAKASHI; MATSUMOTO OSAMU

Applicant: TORAY INDUSTRIES

Classification:

- international: A61K31/47; A61K31/00; A61K31/4738; A61K31/4745;

A61K31/495; A61K31/4985; A61P25/04; A61P37/00; A61P37/06; C07D471/04; A61K31/47; A61K31/00; A61K31/4738; A61K31/495; A61K31/4985; A61P25/00;

A61P37/00; C07D471/00; (IPC1-7): A61K31/47;

A61K31/495; C07D471/04

- European:

Application number: JP19910036104 19910301 Priority number(s): JP19910036104 19910301

Report a data error here

Abstract of JP4275288

PURPOSE:To provide a new isoquinoline derivative whichc is an agonist having high affinity and selectivity to delta-opioid recepter and useful as an immunosup pressive agent and analgesic. CONSTITUTION:A compound of formula I [R1 is H, 1-5C alkyl, etc.; R2 is H or OR5 (R5 is H or 1-5C alkanoyl); R3 and R3' are 1-5C alkyl, nitro, etc.; R4 is H, benzyl, etc.; X is CH or N[or its salt, e.g. 2-methy-4aalpha-(3-hydroxyphenyl)-8- methyl-1,2,3,4,4a,5,12,12abeta-octahydro-quinoxalino]2,3-g] isoquinoline. The compound of formula I wherein R1 is CH3, R2 is H and X is N can be produced by reacting a compoudn of formula II with a compound of formula III, successively subjecting the reaction product to cyclization and reduction, reacting the resultant compound of formula IV with a compound of formula V, successively deprotecting and oxidizing the reaction product to obtain a compound of formula VI, condensing the compound to a compound of formula VII and reducing the condensation reaction product.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-275288

(43)公開日 平成4年(1992)9月30日

(51) Int.Cl. ⁵		識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 47	71/04	1 1 2 Z	8829-4C		
A61K 3	31/47	ABC	7252-4C		
3	31/495	AAH	7252-4C		
C 0 7 D 47	71/04	1 2 0	8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3(全46頁)

(21)出願番号	特願平3-36104	(71)出願人 000003159
		東レ株式会社
(22)出願日	平成3年(1991)3月1日	東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
		(72)発明者 長瀬 博
		神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
		社基礎研究所内
		(72)発明者 脇田 尚宜
		神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
		社基礎研究所内
		(72)発明者 河合 孝治
		神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会
		社基礎研究所内
		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イソキノリン誘導体およびその医薬用途

(57)【要約】

【構成】 一般式(1)

【化1】

(式中 R_1 は水素、炭素数 $1\sim5$ のアルキル、炭素数 $4\sim7$ のシクロアルキルアルキル、炭素数 $7\sim14$ のアラルキル、アリル、炭素数 $1\sim5$ のアルカノイル、ビニロキシカルボニル、フラニル-2-イルアルキル、またはトリクロロエトキシカルボニルであり、 R_2 は水素またはアセトキシであり、 R_3 、 R_3 、 (は水素、メチルまたはハロゲンであり、 R_4 は水素、メチル、ベンジルまたはアセチルであり、XはCHまたはNである)で表されるイソキノリン誘導体またはそれを有効成分とする免疫

抑制剤、鎮痛剤。

【効果】 一般式(1)で表されるイソキノリン誘導体はδーオピオイドアゴニスト活性を有し、免疫抑制剤、 鎮痛剤として使用できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】

$$R_1$$
 N
 R_2
 N
 R_3
 R_3
 R_3

[式中R1 は水素、炭素数1~5のアルキル、炭素数4 ~7のシクロアルキルアルキル、炭素数5~7のシクロ アルケニルアルキル、炭素数7~14のアラルキル、炭 素数4~5のトランスアルケニル、アリル、フラニルー 2-イルアルキル、チエニル-2-イルアルキル、炭素 数1~5のアルカノイル、ベンゾイル、ビニロキシカル ボニル、トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキ シカルボニルまたは炭素数8~14のアリールアルカノ イルを表し、R2 は水素またはORs (ここでRs は水 20 素、または炭素数1~5のアルカノイルを表す)を表 し、R₃、R₃ 'は独立して炭素数1~5のアルキル、 水素、塩素、弗素、臭素、よう素、炭素数1~5のアル コキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表 し、R4 は水素、炭素数1~3のアルキル、ベンジル、 または炭素数1~5のアルカノイルを表し、XはCHま たはNを表す]で示されるイソキノリン誘導体またはそ の薬理学的に許容される塩。

【請求項2】 請求項1記載のイソキノリン誘導体また はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする免疫抑 30 制剤。

【請求項3】 請求項1記載のイソキノリン誘導体また はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする鎮痛 剤。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【産業上の利用分野】本発明はデルタオピオイド受容体 に親和性を有する化合物に関する。デルタオピオイド受 容体は鎮痛、免疫、循環系(特に血圧)に関係し、この 受容体に選択性の高いリガンドは鎮痛薬、免疫抑制剤、 免疫増強剤、血圧降下剤等の薬剤として利用できる。

[0002]

【従来の技術】デルタオピオイド受容体は上で述べた様 な多くの薬理作用を有し、この受容体に選択性の高い化 合物は鎮痛薬、免疫抑制剤、免疫増強剤、血圧降下剤と して期待されている。しかし、ペプチド系化合物を除い て、デルタ受容体に選択性の高いリガンドは近年に至る まで発見されていなかった。ペプチド系の化合物は血液 脳関門を通過しにくく、又、体内のペプチダーゼにより

ての開発は困難であった。最近にいたり、Portog heseらはデルタオピオイド受容体に選択性の高いア ンタゴニスト、NTIを発見した (P.S.Portoghese et al., J. Med. Chem., 31, 281, (1988))。このNTIはアル カロイドで、ペプチドと異なり血液脳関門の通過の問題 や、ペプチデアーゼによる分解等の問題は解決されてい る。しかし、このNTIはナルトレキソンを原料にして 合成されているので製造コストが高く、しかもナルトレ キソンは麻薬であるテバインから合成されているため入 10 手が困難である等、問題が多い。一方、デルタ受容体ア ゴニストに関してはDADLE, DPDPE等のペプチ ド類は知られているが、アルカロイドで選択性の良いア ゴニストは未だ開発されていない。

[0003]

【発明が解決しようとする課題】上記薬理作用が期待で きるデルタ受容体に親和性、選択性の高く、原料に麻薬 を使用しないルートで合成でき、血液脳関門の通過やペ プチダーゼに対する安定性の高い、廉価なりガンド(ア ゴニスト、アンタゴニスト)が求められている。

[0004]

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するため に本発明は下記の構成を有する。すなわち、本発明は一 般式 (1)

[0005]

【化2】

$$R_1$$
 N R_2 X R_3 , R_3 R_3 R_3 R_3 R_3

【0006】 [式中R1 は水素、炭素数1~5のアルキ ル、炭素数4~7のシクロアルキルアルキル、炭素数5 ~7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7~14のア ラルキル、炭素数4~5のトランスアルケニル、アリ ル、フラニルー2ーイルアルキル、チエニルー2ーイル アルキル、炭素数1~5のアルカノイル、ベンゾイル、 40 ビニロキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニ ル、ベンジルオキシカルボニルまたは炭素数8~14の アリールアルカノイルを表し、R2 は水素またはOR5 (ここでR₅ は水素、または炭素数1~5のアルカノイ ルを表す)を表し、R₃、R₃ 'は独立して炭素数1~ 5のアルキル、水素、塩素、弗素、臭素、よう素、炭素 数1~5のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキ ルアミノを表し、R4 は水素、炭素数1~3のアルキ ル、ベンジル、または炭素数1~5のアルカノイルを表 し、XはCHまたはNを表す〕で示されるイソキノリン 容易に分解されるという欠点を有するため上記薬剤とし 50 誘導体またはその薬理学的に許容される塩および該誘導

体を有効成分とする免疫抑制剤、鎮痛剤である。

【0007】薬理学的に好ましい塩としては塩酸塩、硫 酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、またはメ タンスルホン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、p-トルエンスル ホン酸塩、フタール酸塩、フマール酸塩、マレイン酸 塩、グルタル酸塩等の有機酸塩が挙げられるが、勿論、 これらに限定されるものではない。

【0008】一般式(1)のうちR1としては例えば具 体的には水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペ ンチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、 シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロ ペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、アリル、 2-フラニルメチル、2-チエニルメチル、トランス-2-ブテニル、シクロプロピルカルボニル、2、2、2 - トリクロロエトキシカルボニル、ビニロキシカルボニ ル、ベンジルオキシカルボニルであり、R2は水素、O R₅ (R₅ は水素、アセチル、プロパノイル、ブタノイ ル、ペンタノイル)、R3、R3 'は水素、メチル、塩 素、臭素、弗素、メトキシ、ニトロ、R4 は水素、メチ ル、エチル、プロピル、ベンジル、アセチル、プロパノ 20 イル、ブタノイル、ペンタノイル、XはCH, Nを表*

的に挙げるならば、2-メチル $-4a\alpha-$ (3-ヒドロ キシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, $5, 12, 12a\beta-\lambda D$ [2, 3-g] $\exists \forall 1$ 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノキ ザリノ[2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4a 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ $\mathcal{N}-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) -8-プチルー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー $4a\alpha$ ー (3-ヒドロキシフェニル) -8-ブロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オ クタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-メチル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) -8-70-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキ

*す。中でも好ましくはR1 はメチル、シクロプロピルメ チル、シクロブチルメチル、アリル、2-フラニルメチ ル、シクロプロピルカルボニル、2、2、2-トリクロ ロエトキシカルボニル、ビニロキシカルボニル、R2 は 水素、アセトキシ、Rs、Rs'は水素、メチル、塩 素、弗素、R4 は水素、メチル、ベンジル、アセチルが 挙げられる。

【0009】本発明の一般式(1)の化合物のうちR1 がメチル、R2 が水素、R3 、R3 'が水素、R4 が水 10 素、XがNの化合物(式2)を次の様に命名する。すな わち、2-メチル-4a α -(3-ヒドロキシフェニ (N) -1、2、3、4、4 a, 5, 12, 12 a β -オ クタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン と命名する。また、R1 がメチル、R2 が水素、R3 、 R3 'が水素、R4 が水素、XがCHの化合物(式3) を次の様に命名する。すなわち、2-メチル-4αα-(3-ヒドロキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a α - π --g] イソキノリンと命名する。

[0010]

【化3】

【0011】上記命名法に従って本発明の化合物を具体 30 ル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2. $12a\beta$ -オクタヒドローキノキザリノ「2. 3g] $\forall 1$ シフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, [2, 3-g] イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta-7d$ -キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ \mathcal{V} $-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) -8,9-ジメーキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチ 40 チルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-メチル-2-オキサ-3-ブテニル)-4αα - (3-ヒドロキシフェニル)-8,9-ジブロモー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-2 - オキサ-3 - ブテニル) $-4a\alpha$ - (3 -メトキシフェニル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノキ ザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4a ノリン、2-メチル $-4a\alpha-(3-$ ビドロキシフェニ $50\alpha-(3-$ ビドロキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ

-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタ ヒドローキノキザリノ[2,3-g]イソキノリン、2 -メチル-4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8, 9 $a\beta$ -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-メチル-4αα-(3-ヒドロキシフェ ニル) -8-クロロ-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12a\beta-\lambda D$ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha-$ (3- x) (3-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー $4a\alpha$ ー(3ーヒドロキシフェニル)ー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ ーキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチルー $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 4,$ 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{$ (3-ヒドロキシフェニル) -1、2、3、4、4 a,5, 12, 12 a β - π --g] $\forall 1$ キシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 1 $2 a \beta - \pi \Delta \beta = \pi \Delta$ ノリン、2-シクロプロピルメチル $-4a\alpha-(3-$ ヒ ドロキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]$ イソキノリン、2 - シクロプロピルメチル-4 α α - $(3-\lambda)+2 = (3-\lambda) = 1, 2, 3, 4, 4a,$ 5, 12, 12 a β - π --g] イソキノリン、2 -ベンジル-4 a α - (3 - ヒ 30 ル) -8 -プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, ドロキシフェニル) -1、2、3、4、4 a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2}$ イソキノリン、2-ベンジル-4αα-(3-メトキシ フェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-フェネチル-4 a α - (3-ヒドロキシフェニ (1,1) -1、2、3、4、4 a、5、12、12 a β -オ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 -フェネチル-4 a α-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ 40 ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ ルー $4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル) -8-メチル -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メ チルー $4a\alpha$ - (3-メトキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シ クロプロピルメチル-4αα-(3-ヒドロキシフェニ ル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12,

キノリン、2-メチル-4-a $\alpha-$ (3-メトキシフェ = 12, $12a\beta - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g]$ イソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-ヒドロキ$ シフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - $a\beta$ -g] イソキノリン、2 -ベンジル-4 a α - (3 - imesトキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12 a\beta - \pi / 9 E F D - \pi / 9 E$ [2, 3-g] イソキノリン、2-フェネチル-4aα -(3-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-1, 2,3, 4, 4 a、5、12、12 a β -オクタヒドローキ ノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-フェネチルー $4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ 4 a α- (3-ヒドロキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2、3-g] イソキノリン、2-アリ 20 $\nu - 4 a \alpha - (3 - \lambda) + 2 \pi = 2 \nu - 2 \pi = 2 \nu - 2 \pi = 2 \nu = 2 \pi = 2 \nu = 2$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ $\mathcal{W}-4a\alpha-(3-$ ヒドロキシフェニル)-8-ブロモ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - 才 β ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メ チルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタ ヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-シ クロプロピルメチルー4αα-(3-ヒドロキシフェニ $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]$ イソ キノリン、 $2-メチル-4-a\alpha-(3-メトキシフェ$ ニル) -8 - プロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g]$ イソキノリン、2 -ベンジル $-4a\alpha$ -(3-ヒドロキ シフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - d - -g] イソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-メ)$ トキシフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-フェネチル-4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-8-ブロモ-1, 2,3, 4, 4 a、5、12、12 a β - オクタヒドローキ ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-フェネチルー $4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8-ブロモ-1,$ $2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta - 749EFD$ ーキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-アリルー $4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-8-ブロモー$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ 12aβ-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ 50 ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリ

(5)

 \mathcal{V} $-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) -8-プロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ $\mathcal{V}-4a\alpha-(3-\text{ヒドロキシフェニル})-8,9-ジ$ $\forall \mathcal{F} \mathcal{V} - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 $2 - メチル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8,$ $9 - \mathcal{V} \times \mathcal{F} \mathcal{V} - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 ロキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-メチル-4-a\alpha$ - (3-メトキシフェニル)-8,9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ $-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-8,9-ジメ$ チル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 -ベンジル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル)-8, 9ージメチルー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12

 $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ リン、 $2-フェネチル-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェ$ ニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, $5 \times 12 \times 12$ a β - τ - -g] イソキノリン、 $2-フェネチル-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) -8, 9 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリルー $4a\alpha$ -(3 - ヒドロキシフェニル) - 8, 9 - ジメチル - 1,リン、2-シクロプロピルメチル $-4a\alpha-(3-$ ヒド 10 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta-$ オクタヒドロ ーキノリノ [2、3-g] イソキノリン、2-アリルー $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8, 9 - ジメチル$ -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β - π 79 ヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンなどがあ るが、もちろんこれに限られるものではない。

> 【0012】本発明の一般式(1)の化合物のうちXが 窒素、R1 がメチル基、R2 が水素の化合物(一般式 (13))は、具体的には以下の条件下で得られる(チ ヤート1)。

[0013]

【化4】

チャート 1

【0014】第一工程ではまず初めに一般式(4)で示 される化合物に強塩基を作用させてアニオンを発生さ せ、ジブロモ体(5)と反応させた後、ヨウ化ナトリウ ムを用いて環化反応を行い、更に得られたエナミンをア ミンに還元する方法である(R4 は前記定義と同じ)。 原料として用いる一般式(4)のうち、R4がメチル基 のものはD. M. Zimmerman (J. Med. Chem., 29, 1517(1986)) らの方法に従って合成できる。最初の(4)のアニ オンとジブロモ体の反応では強塩基として、n-ブチル リチウム、s - ブチルリチウム、t - ブチルリチウムな どのアルキルリチウムが用いられるが、通常はn-ブチ ルリチウムで満足すべき結果が得られる。溶媒はエーテ ル、THF、DME等のエーテル系溶媒が用いられる が、通常THFが用いられ、温度については-100~ 50℃の範囲で実行可能であるが、特に-80~0℃で 満足すべき結果が得られる。次の環化反応ではヨウ化ナ トリウム、ヨウ化カリウムあるいはヨウ化カルシウムを 用いて炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような塩基存在

酸カリウムが好ましい。溶媒はアセトニトリルあるいは DMF, DMSOのような双極性アプロティック系の溶 媒が用いられ、なかでもDMFが好ましい。温度は0~ 300℃の範囲で実行可能であるが、なかでも70~2 00℃の場合に満足すべき結果が得られる。更に得られ たエナミンを還元してアミンとする場合には還元剤とし て、酸存在下、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノ ホウ素ナトリウムのような水素化金属化合物を用いるか あるいはパラジウムー炭素のような触媒存在下水素添加 する。その中でもトランス配置のアミン(6)を得る場 合には、水素化シアノホウ素ナトリウムが好ましい結果 を与える。添加する酸としては通常メタノール性塩化水 素が用いられる。溶媒はメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系の溶媒が用いられるが、 中でもメタノールが好ましい。反応温度は-80~50 ℃の範囲が考えられ、中でも-40~20℃が通常用い られる範囲である。続く第二工程は、アミン(6)の窒 素上のメチル基を一般式(7)で示されるクロル炭酸エ 下で行なうことができるが、特にヨウ化ナトリウムと炭 50 ステルを用いて塩基の存在下でウレタンに変換する工程

である。式(7)でR6 はビニルまたは2,2,2-トリクロ ロエチル基を表わす。塩基としては酸塩化物と反応しな いような立体障害の大きな置換基を有するアミンあるい は炭酸カリウムのような無機塩が用いられる。そのなか でもプロトンスポンジ、ヒュニッヒ塩基が好ましく用い られる。溶媒は塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭 素、1、2ージクロロエタンのようなハロゲン系の溶媒 が好ましく用いられ、中でも1,2-ジクロロエタンが 好ましく用いられる。反応温度は-80~100℃の範 囲が考えられるが、通常は0 \mathbb{C} ~室温付近で満足すべき 10 きる(式中 \mathbb{R} 3、 \mathbb{R} 3 は前記定義に同じ)。溶媒はメ 結果が得られる。第三工程はジオールの保護基を除去す る工程であり、塩酸(メタノール性塩化水素を含む)、 酢酸、p-トルエンスルホン酸等の酸存在下でメタノー ル、エタノール、水等のプロティック系の溶媒を用いる が、中でもメタノール性塩化水素を用い、その場合通常 0℃~室温で満足すべき結果が得られる。次の第四工程 はジオール体を酸化してジケトンとする工程であるが、 酸化剤としてDMSOと種々の活性剤例えばDCC、オ キサリルクロリド、無水酢酸等の組合せを用いる方法が あるが、中でもDMSOとオキサリルクロリドを用いた 20 ド、ナトリウム t - ブトキシド、ナトリウムエトキシ 時に良好な結果が得られる。その場合、溶媒は塩化メチ レン、クロロホルム等の塩素系溶媒が用いられるが、特 に塩化メチレンが好ましく用いられる。更につづく第五 工程では一般式(11)で示されるジアミン誘導体を用 いて縮合反応を行い、キノキザリン誘導体を合成する工 程である。式(11)でR3、R3'は前記定義と同じ である。溶媒はメタノール、エタノール、ブタノール等 のアルコール系溶媒、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸系 溶媒、DMF、DMSO等の双極性アプロティック系溶 媒を挙げることができるが、中でもアルコール系溶媒が 30 好ましく、特にエタノールが好ましい。反応温度は0~ 300℃の範囲が考えられるが、中でも25~150℃ の範囲で実行可能であり、通常は60~120℃で好ま しく実行される。次の第六工程はウレタンを還元してN - メチル体に変換する工程である。用いる還元剤は水素 化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニ

ウム、水素化ビス(2ーメトキシエトキシ)アルミニウ

ムナトリウム (Red AI) 等が挙げられるが、中でも水

素化ジイソブチルアルミニウムが好ましい。還元剤が水

素化ジイソブチルアルミニウムを用いた時の溶媒として 40

12

は、エーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンが 用いられるが、中でもトルエンが好ましい。反応温度は -100~100℃の範囲で実行可能であるが、特に-80~0℃の範囲で好ましい結果が得られる。

【0015】一般式(13)で示される化合物のうち、 R4 が水素の化合物 (一般式 (2) ') は特にR4 がメ チル基の一般式(13)で示される化合物を溶媒に溶か し、メルカプタン存在下塩基と反応させるか、3価のホ ウ素化合物と反応させることにより容易に得ることがで ルカプタンと塩基を用いる際にはDMF、DMSO、H MPA等の双極性アプロティック系溶媒が好ましく用い られ、中でもDMFが好ましい。又、3価のホウ素を使 用する際には塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素 等のハロゲン系溶媒が好ましく、中でも塩化メチレンが 好ましい。メルカプタンとしては $C_1 \sim C_{10}$ の鎖状の側 鎖を有するものが挙げられ、通常はn-プロピルメルカ プタンが好ましく用いられる。塩基としてはカリウム t ブトキシド、カリウムエトキシド、カリウムメトキシ ド、ナトリウムメトキシド等のアルコール類のアルカリ 金属塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化 金属化合物、ナトリウムアミド等のアミドアニオンの金 属塩が用いられるが、通常はカリウム t - ブトキシドを 用いて十分満足すべき結果が得られる。3価のホウ素と しては三ヨウ化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素等 が挙げられ、中でも三臭化ホウ素が好ましい。反応温度 としてはメルカプタンを用いる場合は0~300℃の範 囲が考えられ、中でも50~200℃が好ましく、特に 120~180℃が好ましい。三価のホウ素を用いる場 合には $-80\sim50$ ℃が好ましく、特に $0\sim30$ ℃が好 ましく用いられる。

【0016】また、一般式(1)においてXが窒素、R 1 がメチル基以外の化合物については、後で述べる変換 法 (チャート3) によって (12) から容易に合成でき る。次に、本発明の一般式(1)においてXがCHの化 合物については、以下の条件を用いることによって得る ことができる(チャート2、3)。

[0017]

【化5】

(8)

チャート 2

【0018】式(1) においてXがCH、R1 がメチル 基の場合は、一般式(14)で示される化合物を一般式 (15) で示されるアミノアルデヒド誘導体と溶媒中酸 触媒の存在下で反応させることにより容易に得ることが できる(チャート2)。ここでRa、Ra'、Raは前 記定義と同じである。一般式(14)の化合物のうち、 R4 がメチル基の化合物は、D.M.Zimmerman らの方法 (J. Org. Chem., 54, 1442, (1989)) に従って合成できる。溶 媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶 媒、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸系溶媒、DMF, D 30 きる。 MS〇等の双極性アプロティック系溶媒を挙げることが できるが、中でもアルコール系溶媒が好ましく、特にエ タノールが好ましい。一般式(15)で示されるアミノ アルデヒド誘導体としてはo-アミノベンズアルデヒド 誘導体が挙げられる。酸触媒としては塩酸、硫酸、硝 酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエ

13

ンスルホン酸、酢酸、ギ酸、プロピオン酸等の有機酸が挙げられ、中でも塩酸、硫酸、メタンスルホン酸が好ましく用いられるが、もちろんこれらに限られるものではない。 反応温度では $0 \sim 300$ \mathbb{C} の範囲が考えられるが、中でも $25 \sim 150$ \mathbb{C} の範囲で実行可能であり、通常は $60 \sim 120$ \mathbb{C} で好ましい結果が得られる。

【0019】一般式(16)で示される化合物のうちR が水素の一般式(3)、で示される化合物はチャート 1の第七工程で示した条件と同様な条件で得ることがで きる。

【0020】また、本発明の一般式(1)においてXがCH、R1がメチル基以外の化合物(一般式(21))については、以下の条件を用いることによって得ることができる(チャート3)。

【0021】 【化6】

15

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & &$$

$$R_7 \cap N \cap H \cap H_{3}, R_{3}$$
 OR_4
 $(2 1)$
 (V)
 $R_7 \cap N \cap H \cap N \cap H_{3}, R_{3}$
 (V)
 OH
 (3) "

チャート 3

【0022】第一工程はチャート1の第二工程と同様で ある。つづく第二工程は窒素の保護基を除去し、2級ア ミン(18)に変換する工程である。R6 がビニル基の 場合はメタノール性塩化水素を用いて容易に加溶媒分解 することができる。反応は通常メタノールの還流下で行 なわれる。R。が2,2,2-トリクロロエチル基の場合は酸 触媒存在下、亜鉛で還元的に除去できる。酸としては酢 酸、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられるが、通常は酢酸を 溶媒と酸触媒を兼ねて用いることにより、十分満足すべ き結果が得られる。その場合、反応は通常室温で実行で 40 ルミニウムが好ましい。溶媒としてはエーテル、シクロ きる。第三工程は2級アミン(18)を塩基存在下、酸 塩化物と反応させ、アミド(20)を得る工程である (R7 はC2 ~ C4 のアルキル基、C3 ~ C6 のシクロ アルキル基、C4 ~ C6 のシクロアルケニル基、フェニ ル基、C₇ ~ C₁₃ のアラルキル基、C₃ ~ C₄ のトラン スーアルケニル基、ビニル基、または2-フラニル基を 表わす)。塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロ ピルエチルアミン、プロトンスポンジ等の三級アミンが 用いられるが、通常はトリエルアミンで十分満足すべき 結果が得られる。溶媒はエーテル、THF, DME, ジ 50 下の条件で得られる(チャート4)。

オキサン等のエーテル系溶媒あるいはDMF. DMSO 等の双極性アプロティック系の溶媒が用いられ、中でも THFが好ましく用いられる。反応は-80~100℃ の範囲で実行でき、中でも0~30℃の範囲が好まし い。第四工程はアミドを還元してアミンに変換する工程 である。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウ ム、水素化ジイソプチルアルミニウム、水素化ビス(2 ーメトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム (Red AI) 等が挙げられるが、中でも、水素化ジイソブチルア ヘキサン、ベンゼン、トルエン等が好ましく用いられ、 中でもトルエンが好ましい。反応温度は-100~10 0℃の範囲で実行可能であるが、特に-80~0℃の範 囲で好ましい結果が得られる。一般式(21)で示され る化合物のうちR4 が水素の一般式(3)"で示される 化合物はチャート1の第七工程で示した条件と同様な条 件で得ることができる。

【0023】一般式(1)の化合物のうち、R1 がメチ ル基、R2 水酸基、Xがメチンの化合物は具体的には以 [0024]

17

18

Me. N
$$\rightarrow$$
 OAC (II)

R₆O \rightarrow OAC (III)

R₆O \rightarrow OAC (III)

R₆O \rightarrow OAC (III)

R₇O \rightarrow OAC (III)

R₈O \rightarrow OAC (III)

OAC (III)

OAC (III)

OAC (IV)

チャート4

の方法 (J. Org. Chem. 1989, 54, 14 42)に従って合成できるエナミン体(22)の窒素上 のメチル基を一般式(7)で示されるクロル炭酸エステ ルを用いて塩基の共存下でカーバメート体に変換する工 程である。式(23)でR。はベンジルまたはトリクロ ロエチル基を表す。塩基としては酸塩化物と反応しない ような立体障害の大きな物が用いられる。例えば、プロ トンスポンジ、ヒューニッヒ塩基の様なものが好ましく 用いられる。溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、四 塩化炭素、1,2-ジクロロエタンの様なハロゲン系の 溶媒が好ましく用いられ、通常は1,2-ジクロロエタ ンが好ましく用いられる。反応温度は、-80~100 ℃で実行でき、通常は0℃~室温付近で満足すべき結果 が得られる。第二工程は、カーバメート体(23)に過 酸を作用させて、エポキシ体とする工程である。用いる 過酸として通常は、m-クロロ過安息香酸で十分満足す べき結果が得られる。溶媒は、塩化メチレン、クロロホ ルム、四塩化炭素の様なハロゲン系溶媒が好ましく用い られ、通常は塩化メチレンが用いられる。反応温度は、

【0025】第一工程はD. M. Zimmermanら 30 足すべき結果が得られる。第三工程は、エポキシ体(2 4) を還元的に開環し橋頭位水酸基体(25)とする工 程である。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、 水素化シアノホウ素ナトリウムの様な水素化金属化合物 を用い、酢酸、塩酸、メタンスルホン酸等の酸性条件下 で反応すると好ましい結果が得られる。特に、酢酸を溶 媒兼用で用い、水素化ホウ素ナトリウムで還元するのが 好ましい。反応温度は-80℃~50℃で実行可能であ るが、なかでも0℃から室温付近で満足すべき結果が得 られる。第四工程は、橋頭位水酸基体(25)のカーバ 40 メート部とアセテート部を同時に還元してジヒドロキシ アミン体(26)を得る工程である。用いる還元剤は、 水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアル ミニウム、水素化ホウ素リチウム等があげられるが、中 でも水素化アルミニウムリチウムが好ましい。溶媒とし ては、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエー テル系溶媒が好ましく用いられ、中でもTHFが好まし い。反応は、-40 $\mathbb{C} \sim 100$ \mathbb{C} の範囲で実行でき、な かでも0℃~室温付近が好ましい。第五工程は、ジヒド ロキシアミン体(26)の2級水酸基を酸化してヒドロ -80~50℃で実行でき、通常は0℃~室温付近で満 50 キシケトン体(27)とする工程である。酸化剤として

は、クロム酸、過マンガン酸カリウム、DMSO-DC C、DMSO-オキザリルクロライド等があげられる が、なかでもDMSO-オキザリルクロライドが好まし い。溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、等 のハロゲン系溶媒が用いられ、特にジクロロメタンが好 ましい。反応は、-100℃~0℃の範囲で実行でき、 特に-80℃~-50℃が好ましい。キノリン体(2 8)を得る第六工程、さらに一般式(28)で示される* *化合物のうちR4 が水素の一般式(3)''' で示される 化合物を得る第七工程は、それぞれチャート2の第一工 程およびチャート1の第七工程で示した条件と同様な条 件で得ることができる。 またR1 がメチル基以外の化 合物(一般式(33))については以下の条件を用いる ことによって得ることができる(チャート5)。

20

[0026]

【化8】

チャート5

【0027】第一工程、第二工程は、チャート4の工程 1、2によって得られるカーバメート体(24)を2級 アミン (29) を経由してアミド体 (30) に変換する 工程である。これらの工程は、それぞれチャート3の第 二工程、第三工程の方法にしたがって行うことができ る。第三工程は、アミドアセテート体(30)をジヒド ロキシアミン体(31)に変換する工程である。本工程 は、チャート4の第四工程と同様の方法で実行できる。 第四工程は、チャート4の第五工程と同様に2級水酸基 体(31)をケトン体(32)へと酸化する工程であ る。さらにキノリン体を得る第五工程、一般式(33) で示される化合物のうちR4が水素の一般式(3)''' 50 本発明の化合物は特に優れた鎮痛剤、免疫抑制剤として

で示される化合物を得る第六工程は、それぞれチャート 40 2の第一工程およびチャート1の第七工程で示した条件 と同様な条件で得ることができる。

【0028】本発明のイソキノリン誘導体はδーオピオ イド受容体に選択性の高いアゴニストである。δ-オピ オイド受容体は鎮痛、免疫、循環系(特に血圧)に関係 し、この受容体に選択性の高いリガンドは鎮痛薬、免疫 抑制剤[臓器移植(腎臓、肝臓、心臓)、皮膚移植、自 己免疫疾患(リューマチ、各種アレルギー、膠原病、骨 粗鬆等の難治性疾患等)に使用」、血圧降下剤等の薬剤 として利用できることが知られており、上記疾患のうち

使用できる。本発明の化合物を鎮痛剤、免疫抑制剤とし て臨床に使用する際にはフリーの塩基またはその塩自体 でもよく、また安定剤、緩衝剤、希釈剤、等張剤、防腐 剤等の賦形剤を適宜混合してもよい。剤型としては注射 剤、カプセル剤、座薬、経口剤等、種々の形態のものが 用いられる。投与量は投与対象、投与方法、症状によ り、適宜決定されるが、注射剤の場合は0.001 ~1g/日 の範囲で投与される。本発明の化合物を含む薬剤は0.05 ~99% の範囲で含むものが考えられ、通常は注射剤の場 む薬剤が用いられる。

[0029]

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に 説明するが、もちろん本発明はこれらに限られるもので はない。

【0030】参考例1

 $2 - メチル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 1,$ 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a β - デカヒド ロー2, 2-ジメチルー1, 3-ジオキソロ[4, 5g] イソキノリン 1

[0031]

[化9]

【0032】アルゴン気流下、1-メチル-4-(3- 30 Mass (EI 法):331 (M⁺) メトキシフェニル) -1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピ リジン10.09g (49.65mmo1) を無水TH F100m1に溶かして-10℃に冷却し、n-ブチル リチウム30、3m1 (1.637N、49.65mm o1)を滴下して30分間撹拌した後、一78℃に冷却 した。次に2,2-ジメチル-4,5-ビス(ブロモメ チル) -1, 3-ジオキソラン28.60g(99.3 mmo1) を無水THF70m1に溶かし-78℃に冷 却した後、上記のアニオンの溶液を滴下し、1時間撹拌 した。次に水50m1を加え、更に飽和炭酸水素ナトリ 40 ウム水溶液50m1を加えて、酢酸エチル100m1で 2回抽出した。有機層を飽和食塩水50mlで洗浄し、 無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去すると4 0.48gの油状物が得られた。 上記の油状物をアル ゴン気流下無水DMF80m1に溶かし、ヨウ化ナトリ ウム37.21g(248.3mmol)と無水炭酸力 リウム34.31g(248.3mmo1)を加えて、 100℃で30分、130℃で30分、150℃で1時 間半加熱した。放冷した後不溶物をろ別し、ろ液からD

22

m1、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50m1を加え て、酢酸エチル50m1で3回抽出した。有機層を飽和 食塩水50m1で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し た。溶媒を減圧下で留去し、乾燥すると30.25gの 油状物が得られた。この油状物をメタノール90mlに 溶かし、水素化シアノホウ素ナトリウム13.47g (198.6mmol)を加えて、-30~-15℃に 冷却した。反応液にメタノール性塩化水素18ml(約 4N、約72.0mmo1)をゆっくり滴下して、30 合は0.5 ~20% 、経口剤の場合は0.1 ~50% の範囲を含 10 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 0 m l を加え、溶媒のメタノールを留去した後、水50m1を 加えて、酢酸エチル100m1で2回抽出した。有機層 を水50mlで3回、飽和食塩水50mlで洗浄した 後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した 後、得られた油状物をカラムクロマトグラフィー(シリ カゲル、2~30%メタノールークロロホルム)で分離 精製すると4. 42gの標題化合物が得られた(収率2 6.9%).

> 【0033】IR(液膜法) cm⁻¹:3372,2940,1607,1582,1 20 460, 1288, 1236, 1122, 1050, 847, 785

NMR (CDC13, 500MHz) δ:1.27, 1.29(合わせて3H, s), 1.3 9,1.40(合わせて3H,s),1.57~1.64(0.5H,m),1.79~2.1 7(3H, m), 2.17 ~2.30(1.5H, m), 2.33, 2.35(合わせて3H, s), 2.45, 2.51(1H, m), 2.60 \sim 2.75(2H, m), 2.78 \sim 2.86(1 H, m), 2.88 \sim 3.03(2H, m), 3.12 \sim 3.17(0.5H, m), 3.52 $\sim 3.57(0.5H, m), 3.74 \sim 3.85(0.5H, m), 3.12 \sim 3.17(0.5)$ H, m), 3.52 \sim 3.57(0.5H, m), 3.74 \sim 3.85(0.5H, m), 3.81 (3H, s), $3.92 \sim 3.98(0.5H, m)$, $6.71 \sim 6.77(1H, m)$, 6.89 \sim 7, 03(3H, m), 7, 21 \sim 7, 25(1H, t, J=7, 94Hz)

高分解能マススペクトル

C20 H29 NO3 としての計算値 331.21474 実測値 331.21286。

【0034】参考例2

2 - (1 - オキソ - 2 - オキサ - 3 - ブテニル) - 6, $7-ジオキソー4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a β - デカ ヒドロイソキノリン 2

[0035]

【化10】

【0036】アルゴン気流下、クロロギ酸ビニル0.3 8 m 1 (4. 5 3 m m o 1) とプロトンスポンジ1. 6 MFを減圧下湯浴40℃以下で留去した。残渣に水50 50 2g(7.54mmol)を無水ジクロロメタン8ml

に溶かし、氷冷した。次に2ーメチル-4a α -(3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 $a\beta$ - デカヒドロ -2, 2 - ジメチル -1, 3 - ジオキソロ [4, 5 - g] イソキノリン500mg (1.508mmol)を無水トルエン2mlで2回共 沸した後、無水ジクロロメタン3m1に溶かし、これを 上記の反応液に加え、室温で1時間撹拌した。溶媒を留 去し、エーテル10m1を加えて不溶物をろ別した。ろ 液を1 N塩酸30mlで3回洗浄し、更に飽和食塩水3 0m1で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 溶媒を留去すると502.5mgの黄色の油状物である カルバミン酸エステルが得られた。

【0037】この油状物をメタノール6m1に溶かし氷 冷した後、メタノール性塩化水素0.9m1(約4N、 約3.6mmo1) を加え、2時間半撹拌した。反応液 に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10m1を加え、酢酸 エチル50m1、30m1で2回抽出した。有機層を飽 和食塩水20m1で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾 燥した後、溶媒を留去すると348.4mgの淡黄色の アモルファスであるジオールが得られた(収率 77. 1%)。次にアルゴン気流下オキサリルクロリド80. 7mg (0.636mmol) を無水ジクロロメタン1 m 1 に溶かして-78℃に冷却し、無水DMSO58. 7mg (0. 751mmo1) を加えた。10分間撹拌* 元素分析:

> C₁₉ H₂₁ NO₅ としての計算値 実測値

【0039】実施例1

2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニル)-4a 30 $\alpha - (3 - \lambda)$ トキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4%

mo1) を無水ジクロロメタン1m1に溶かしたものを 加え、更に無水ジクロロメタンで洗浄し、その洗浄液も 加えた。反応液を-78℃で20分間撹拌した後、トリ エチルアミン 0. 24ml (1.734mmol) を加 えて更に1時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶 液6m1を加えて、酢酸エチル15m1で2回抽出し た。有機層を飽和食塩水10mlで洗浄後、無水硫酸マ グネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を 10 カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メルク社ロー バーカラムタイプB,シクロヘキサン:酢酸エチル=4: 1) で分離精製すると、46.4mgの標題化合物が得

24

*した後、上記のジオール100、3mg(0,289m)

られた(収率 46.8%)。 【0038】 m.p.:155~157 ℃

IR(KBr法)cm⁻¹:3364,2944,1702,1676,1601,1435,1274, 1236, 1203, 1156, 1042, 884, 787

NMR(CDC13, 500MHz) δ :1.73 \sim 1.94(1H, m), 2.25 \sim 2.35 (1H, m), 2.46 \sim 2.68(2H, m), 3.03(1H, d, J=16.18Hz), 3.1 2 ~3.19(1H, m), 3.45 ~3.66(1H, m), 3.77, 3.79(合わせ 20 73H, s), 3. 96 \sim 4. 10(1H, m), 4. 22 \sim 4. 36(1H, m), 4. 43 \sim 4.51(1H, m), 4.72 \sim 4.86(1H, m), 5.87 \sim 6.00(1H, m), 6.0 $6 \sim 6.22(1H, m), 6.69 \sim 6.75(1H, m), 6.78 \sim 6.89(2H, m)$ m), $7.06 \sim 7.26(2H, m)$

Mass(EI 法):343(M+)

С Н N 66.46 6.16 4.08 66.57 6.32 4.22 .

 $\times a$, 5, 12, 12 $a\beta$ - オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] (3+1)

[0040]【化11】

【0041】2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテ 40 ェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 $a\beta$ -デカヒドロイソキノリン450mg(1.31m mo1) とo-フェニレンジアミン397.5 mg(3. 93mmo1) にエタノール8m1を加え、アル ゴン気流下2時間加熱還流した。放冷した後、1 N塩酸 20m1を加え、クロロホルム30m1で2回抽出し た。有機層を1N塩酸20m1、飽和食塩水20m1で 洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去 し、減圧下で乾燥するとアモルファスの標題化合物 5 8 50 7.11(1H, t, J=7.93Hz), 7.22 ~7.30(3H, m), 7.61~7.67(2

6. 9mgが得られた(収率108%)。

[0 0 4 2] m.p.:191~193 ℃

IR(KBr法)cm-1:2918,1717,1649,1609,1578,1491,1460,1 439, 1408, 1270, 1253, 1234, 1152, 1052, 876, 766, 708 NMR(CDC13, 500MHz) δ :1.87 \sim 1.96(1H, m), 2.30 \sim 2.38 (1H, m), 2.62 \sim 2.70(1H, m), 2.88 \sim 3.03(1H, m), 3.16(1 H, d, J=16.48Hz), $3.35\sim3.45(2$ H, m), $3.55\sim3.64(1$ H, m), 3. 68(3H, s), 3. 78(1H, d, J=16.48Hz), 4. $06 \sim 4.16(1H, m)$, $4.27 \sim 4.41 (1H, m), 4.46 \sim 4.54 (1H, m), 4.77 \sim 4.90 (1$ H, m), 6. 62 (1H, dd, J=7. 93, 2. 45Hz), 6. 95 \sim 7. 07 (2H, m),

 $H, m), 7.88 \sim 7.96(2H, m)$

Mass(EI 法):415(M⁺)

高分解能マススペクトル

C25 H25 N3 O3 としての計算値:415.19173

実測値:415.19197。

【0043】同様にしてo-フェニレンジアミンの代わ りに4-メチル-1,2-フェニレンジアミン、4-ブ チル-1, 2-フェニレンジアミン、4-ブロモ-1, 2-フェニレンジアミン、4-メトキシ-1、2-フェ -2-3 エレンジアミン、4, 5-3 メチルー1, 2-3 エニレ 10-2-3 オキサー3-3 デニル) -4 a α-(3-3)ンジアミン、4,5-ジブロモ-1,2-フェニレンジ アミン、4,5-ジメトキシ-1,2-フェニレンジア ミン、4-クロロ-5-ブロモ-1, 2-フェニレンジ アミンを用いてそれぞれ2-(1-オキソ-2-オキサ -3-ブテニル) $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) -8-3 $a\beta$ -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニ ル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -8-ブチル$ ヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 - (1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル) - 4 a α -(3-)トキシフェニル)-8-ブロモ-1,2,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ ノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オ キソ-2-オキサ-3-ブテニル)-4a α -(3-メ トキシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12 a\beta - \lambda \beta + \lambda \beta$ [2, 3-g] (1-3+y-2-y-2)オキサー3-ブテニル) -4 a α-(3-メトキシフェ 30 1437, 1288, 1245, 1048, 876, 779, 764, 708 $5, 12, 12a\beta - da\beta - da$ [2, 3-g] $\frac{1}{2}$ オキサー3-ブテニル)-4αα-(3-メトキシフェ ニル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノキザリノ[2, 3-g] $\forall 1$ オキサー3-ブテニル) $-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノキザリノ 40 実測値:359.20105。 [2, 3-g] $\forall 1$ オキサー3-ブテニル)-4αα-(3-メトキシフェ ニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0044】実施例2

2 -メチル $- 4 a \alpha - (3 -$ メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -キノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン4

[0045]

【化12】

26

【0046】無水トルエン11m1に2-(1-オキソ シフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソ キノリン174. 9mg (0. 421mmol) を加え て-78℃に冷却し、1.5M水素化ジイソブチルアル ミニウム-トルエン溶液1. 02m1(1.53mmo 1) を加えた。-78℃で10分間撹拌後、メタノール 2m1を加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液2m1 とクロロホルム20m1を加え撹拌した後、ハイフロス ーパーセルを用いて不溶物をろ過した。ろ液に飽和炭酸 -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタ 20 水素ナトリウム水溶液 20 m l とクロロホルム 20 m l を加えて分液し、更に水層をクロロホルム50m1で抽 出した。有機層を飽和食塩水20m1で洗浄後、無水硫 酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をカラ ムクロマトグラフィー(シリカゲル、2~50%メタノ ールークロロホルム) で分離精製すると、103.9m gの標題化合物が得られた(収率 68.7%)。

> 【0047】分解点:177~179℃(クロロホルムーエ ーテルから再結晶)

 $IR(KBr 法) cm^{-1}: 3384, 2940, 2798, 1607, 1578, 1489, 1462,$

NMR(CDC13, 400MHz) δ : 2.03 \sim 2.18(2H, m), 2.28 \sim 2.30 (1H, m), 2.41(3H, s), 2.72 \sim 2.77(1H, m), 2.77 \sim 2.89(2H, m)m), $3.02 \sim 3.07$ (1H, m), 3.17 (1H, d, J=16.79Hz), $3.32 \sim 3$. 41(1H, m), $3.41 \sim 3.52(1H, m)$, 3.69(3H, s), 3.75(1H, d, J=16.82Hz), $6.56 \sim 6.61(1$ H, m), $7.03 \sim 7.12(3$ H, m), 7.58 \sim 7.66(2H, m), 7.87 \sim 7.93(2H, m)

Mass(EI 法):359(M⁺)

高分解能マススペクトル

C23 H25 N3 Oとしての計算値:359.20092

【0048】同様にして2-(1-オキソ-2-オキサ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタ ヒドローキノキザリノ[2,3-g]イソキノリンの代 わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8-メチルー$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- $(1-オキソー2-オキサー3-ブテニル) - 4 a \alpha -$ 50 (3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3,

4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ - τ ザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ -2- オキサ-3- ブテニル $) - 4 a \alpha - (3-$ メトキ シフェニル) -8- プロモー 1, 2, 3, 4, 4 a, $5, 12, 12a\beta - da\beta - da$ [2, 3-g] $\frac{1}{2}$ オキサー3-ブテニル) -4αα-(3-メトキシフェ ニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 -ブテニル) -4 a α - (3-メトキシフェニル) -12aβ -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブ テニル) $-4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8, 9$ β -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキ ノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニ ル) $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) - 8,9-ジ$ ーオクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル) - \vec{J} D \pm $-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a<math>\beta$ -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノ リンを用いてそれぞれ2-メチル $-4a\alpha-(3-$ メト キシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a,

【0051】無水ジクロロメタン1m1に1M三臭化ホ ウ素のジクロロメタン溶液 0.96 m1 (0.96 mm ○1)を加え、氷冷して激しく撹拌している中に2-メ チルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-1, 2,ノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン117.1mg(0.326mmol) を無水ジクロロメタン2mlに 溶かしたものをゆっくり加えた。更に無水ジクロロメタ ン5m1で洗浄し、その洗浄液も反応液に加えた。室温 で20分間撹拌した後反応液を、濃アンモニア水20m 1と氷を激しく撹拌している中へ加えた。これをクロロ ホルム:メタノール=3:1の混合溶媒50m1で3回 抽出した。有機層を飽和食塩水10m1で洗浄し、無水 硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残

28

* (3-メトキシフェニル) -8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノキ ザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4a3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ ノキザリノ[2,3-g]イソキノリン、2-メチル-4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8 - メトキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2g] イソキノリン、 $2-(1-オキソ-2-オキサー3 10 メチルー<math>4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル)-8,9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-メチル-2-オキサ-3-ブテニル)-4a $\alpha - (3 - x)$ トキシフェニル) -8 , 9 - y プロモー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8,9- $\forall x + 5 - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a$ β -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキ メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β 20 ノリン、2-メチル-4 a α - (3-メトキシフェニ $a, 5, 12, 12 a\beta$ - オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0049】実施例3

 $2-メチル-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン5

[0050]

【化13】

%メタノールークロロホルム)で分離精製すると13 8. 7 m g の標題化合物を含む固体が得られた。これに メタノールを加え、メタンスルホン酸のメタノール溶液 を加えて塩とした後、カラムクロマトグラフィー(セフ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ 40 ァデックスLH-20、メタノール)で分離精製する と、32.8mgの純粋な標題化合物のメタンスルホン 酸塩が得られた(収率 22.8%)。

【0052】標題化合物

分解点: \220℃

IR(KBr法)cm -1:3220, 2966, 1584, 1491, 1466, 1263, 1098, 1025, 872, 801, 768, 708

NMR (CD30D, 500MHz) δ : 2. 12 \sim 2. 23(1H, m), 2. 54 \sim 2. 7 $1(3H, m), 2.80(3H, s), 2.90 \sim 3.00(1H, m), 3.23 \sim 3.30(1H, m)$ H, m), 3.40 \sim 3.60(4H, m), 3.68(1H, d, J=16.48Hz), 4.59(1 渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5~10 50 H, brs), 6.52(1H, dd, J=7.94, 1.23Hz), 6.93 ~7.01(2H,

m), 7.04(1H, t, J=7.94Hz), 7.68 \sim 7.75(2H, m), 7.85 \sim 7. 94 (2H, m)

Mass(FAB法):346(M+ +1)

高分解能マススペクトル

* C_{2 2} H_{2 4} N₃ Oとしての計算値:346.1919

30

実測値:346.1905

標題化合物のメタンスルホン酸塩

m.p.:160~163 ℃

C22 H24 N3 O・CH3 SO3 H・0. 3H2 Oとしての 元素分析

> С Η N

計算値 61.81 6.22 9.40 7.17

実測値 62.15 6.29 9.38 7.24

12aβ-オクタヒドローキノキザリノ[2, 3-g]イソキノリンの代わりに2-メチル $-4a\alpha-(3-$ メ トキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12aB-xD[2, 3-g] イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha-$ (3-1)4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノキ ザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aノキザリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチルー $4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8-メトキシー$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメチルー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-メチル-2-オキサ-3-ブテニル)-4a ドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル $-4a\alpha-(3-)$ トキシフェニル)-8,9-ジメトキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキ ノリン、2-メチル-4 a α - (3-メトキシフェニ ル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] イソキノリンを用いてそれぞれ2-メチ $\mathcal{N}-4$ a $\alpha-(3-ヒドロキシフェニル) -8-メチル$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - 才 β % 40

 $[0056]2-3+N-4a\alpha-(3-3+5+2)$ 7, 8, $8a\beta - \frac{1}{2} - \frac{$

[0053] 同様にして2-メチル- $4a\alpha$ -(3-メ ※ヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 トキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 10 -メチル-4 a $\alpha-(3-ヒドロキシフェニル) <math>-8-$ ブチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β-オクタヒドローキノキザリノ[2,3-g]イソキノリ ン、2-メチル $-4a\alpha-(3-$ ヒドロキシフェニル) -8-7 \Box \pm -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3-g] イソ キノリン、 $2-メチル-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェ$ ニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 $2, 12a\beta-7409$ g] イソキノリン、2-メチル $-4a\alpha-(3-$ ヒドロ 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta$ - π 79 \pm 10- π 79 \pm 20 \pm 20 \pm 27 \pm 21) -8, 9 \pm 27 \pm 47. \pm 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta-\lambda D$ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-2-オキ サ-3-ブテニル) $-4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニ ル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノキザリノ [2, 3] -g] イソキノリン、2-メチル $-4a\alpha-(3-$ ヒド ロキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノキ ザリノ[2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4a 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒ 30 α - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - クロロー 9 - ブ ロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オ クタヒドローキノキザリノ[2,3-g]イソキノリン が得られる。

【0054】実施例4

2 -メチル $- 4 a \alpha - (3 -$ メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -# 1 1 1 1 1 2 1 2 1 3 1 3 1 3 1 4 1 4 1 4 1 5 1 5 1 6 1 6 1 6 1 7 1 7 1 7 1 8 1 9 1 7 1 9 1

[0055]

【化14】

ド399.8mg(3.30mmo1)を無水エタノー ル5m1に加え、更にメタンスルホン酸0.18m1 (2. 75mmol) を加えて17時間加熱還流した。 mg (1.08mmol) と2-アミノベンズアルデヒ 50 放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlと水1

0m1を加えて、酢酸エチル50m1、30m1で2回 抽出した。有機層を飽和食塩水20mlで洗浄し、無水 硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣を力 ラムクロマトグラフィー(シリカゲル、アンモニア飽和 クロロホルム:クロロホルム=1:2~1:1) により分離精 製し、更にエーテルで洗浄しながら結晶をろ過すると、 306.0mgの標題化合物が得られた(収率 79. 0%).

【0057】m.p.:178.5~179℃(酢酸エチルから再結 晶)

元素分析

C₂₄ H₂₆ N₂ Oとしての計算値

実測値

【0058】同様にして、2-アミノベンズアルデヒド の代わりに2-アミノ-4-メチルベンズアルデヒド、 2-アミノ-4-ブチルベンズアルデヒド、2-アミノ -4-ブロモベンズアルデヒド、2-アミノ-4-メト キシベンズアルデヒド、2-アミノ-4,5-ジメチル ベンズアルデヒド、2-アミノ-4、5-ジブロモベン ズアルデヒド、2-アミノ-4、5-ジメトキシベンズ 20 アルデヒド、2-アミノ-4-クロロ-5-ブロモベン ズアルデヒドを用いるとそれぞれ2-メチル-4aα-(3-1)4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) - 8 - ブチル - 1, 2, 3,4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha-$ (3-x)+2 $4, 4a, 5, 12, 12a\beta-7409$ ノ[2, 3-g]イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha-$ (3-メトキシフェニル) - 8 - メトキシ - 1, 2, $3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta - 759 + 759$ ノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチル-4a $\alpha-(3-$ メトキシフェニル)-8、9-ジメチルー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ $\mathcal{V}-4a\alpha-(3-\lambda)$ キシフェニル)-8、9-ジブ ロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 $-メチル-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8、9$ $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-メチル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) -8-05, 12, 12 a β - π --g] イソキノリンが得られる。

【0059】実施例5

2-メチル-4αα-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ 50 1421, 1352, 1267, 1249, 1147, 779, 756

* IR(KBr法)cm -1:3392, 2940, 2806, 1605, 1578, 1493, 1286, 1245, 1044, 777, 770

32

NMR(CDC13, 400MHz) δ :1.96 \sim 2.06(1H, m), 2.12 \sim 2.20 (1H, m), 2. 25 \sim 2. 32(1H, m), 2. 38(3H, s), 2. 59 \sim 2. 80(3H, s) $H, m), 2.92 \sim 2.97(1H, m), 3.09 \sim 3.18(2H, m), 3.22 \sim 3.$ 32(1H, m), 3.68(3H, s), 3.76(1H, d, J=16.47Hz), $6.55 \sim 6$. $61(1H, m), 7.03 \sim 7.12(3H, m), 7.37 \sim 7.42(1H, m), 7.53$ \sim 7. 58 (1H, m), 7. 61 \sim 7. 66 (1H, m), 7. 77 (1H, s), 7. 91 (1H, d, J=8. 54Hz)

* 10 Mass (FAB法):359(M+ +1)

С Η Ν

80.41 7.31 7.81

80.48 7.32 7.92

ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン 7

[0060]

【化15】

【0061】アルゴン気流下、t-ブトキシカリウム3 09. 1mg (2. 75mmol) を無水DMF6ml に溶かし、n-プロパンチオール0.36m1(3.8 6mmo1)を加えて数分間加熱還流した。放冷した 後、2-メチル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ mg (0.551mmo1)を無水DMF3m1に溶か したものを加えた。更に無水DMF1m1で洗浄し、そ の洗浄液も加えた後、4時間加熱還流した。反応液を放 冷し、減圧トでDMFを留去した。残渣に水10mlを 加え、クロロホルム:メタノール=3:1の混合溶媒3 0m1で3回抽出した。有機層を飽和食塩水10m1で 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し た。得られた残渣にメタノール20m1を加えて加熱 し、溶けないアモルファスの標題化合物24.3mgを 40 ろ別した。ろ液から溶媒を留去した後、再度メタノール 4m1を加えて氷冷しながら、メタンスルホン酸のメタ ノール溶液を加えてpH2とした。溶媒を留去し、その 残渣をカラムクロマトグラフィー(セファデックスLH -20、メタノール) で分離精製すると、180.0m gの標題化合物のメタンスルホン酸塩が得られた(収率 73.7%).

【0062】標題化合物

分解点:260 ~265 ℃

IR(KBr法)cm -1:3032, 2930, 2804, 1618, 1582, 1493, 1454,

(18)

* H, s)

33

NMR (DMS0-d6, 500MHz) $\delta:1.91 \sim 2.00 (1H, m), 2.09 (1H, m)$ t, J=12.21Hz), 2.30(1H, d, J=13.43Hz), 2.60 \sim 2.67(1H, m), 2.68 \sim 2.75(1H, d, J=11.60Hz), 2.75 \sim 2.84(1H, m), $2.94 \sim 3.02(1H, m), 3.08(1H, d, J=16.48Hz), 3.20 \sim 3.42$ (2H, m), 3. 63(1H, d, J=16. 48Hz), 6. 42~6. 48(1H, m), 6. 9 $2 \sim 7.01(3H, m)$, 7.47(1H, t, J=7.33Hz), $7.58\sim 7.64(1H, t, J=7.33Hz)$ m), 7. 77 (1H, d, J=8. 54Hz), 7. 82 (1H, d, J=8. 55Hz), 8. 00(1 *

元素分析

С Η Ν S

計算値 54.14 6.18 5.05 11.56 実測値 $53.\,94\quad 6.\,22\quad 5.\,05\quad 11.\,62$

【0063】同様にして、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 イソキノリンの代わりに2-メチル $-4a\alpha-(3-$ メ トキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha-$ (3-x)+24, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ 20 g] イソキノリン、2 - メチルー4 a α - (3 - ヒドロ ノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha-$ (3-メトキシフェニル) - 8-ブロモ-1, 2, 3,4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha-$ (3- x) 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4a $\alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8、<math>9 - ジメチル$ ー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ $\mathcal{V}-4$ a $\alpha-(3-メトキシフェニル) -8、9-ジブ$ 口モ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -才 クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 $-メチル-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8、9$ $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-メチルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) -8-05, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3]-g] イソキノリンを用いるとそれぞれ2-メチルー4 40 $a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-1,$ 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ ーキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチルー $4a\alpha - (3-EFDFDTLL) - 8-JFN-$ 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta - \frac{1}{2}$ ドローキノリノ「2、3-g] イソキノリン、2-メチ \mathcal{V} $-4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル) -8-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - 才 夕 夕 ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メ

34

Mass(FAB法):345(M+ +1)

高分解能マススペクトル

C23 H24 N2 Oとしての計算値:345.1967

実測値:345.1967

標題化合物のメタンスルホン酸塩

m.p.:154~157 ℃

C23 H24 N2 O・2 CH3 SO3 H・H2 Oとしての

キシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 -メチル-4 a α -(3 -ヒドロキシフェニル)-8、 $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-メチル $-4a\alpha-$ (3-ヒドロキシフェニ (μ) - 8、9 - ジブロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3-キシフェニル) -8、9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ[2, 3-g]イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha-$ (3-ヒドロキシフェニル) -8-クロロ-9-ブロモ

【0064】実施例6

2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニル)-4a ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ 30 $\alpha-(3-メ$ トキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4[2, 3-g] $\frac{1}{2}$

-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - π

ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ

[0065]

【化16】

【0066】アルゴン気流下、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4a,5, 12, 12 $a\beta$ - オクタヒドローキノリノ [2, 3] -g] 77+712300mg (0. 837mmo1) とプロトンスポンジ179.4mg(0.837mmo 1) を無水ジクロロエタン4m1に溶かし、氷冷した。 次にクロロギ酸ビニル 0. 2 1 m 1 (2. 4 7 m m o 1)を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応液に1N塩酸 チルー $4a\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8-メト 50 50m1を加えて、ジクロロメタン15m1と10m1

で2回抽出した。得られた有機層を1 N塩酸5 0 m1で 2回、水3 0 m1、飽和食塩水3 0 m1で洗浄し、無水 硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過後、ろ液を濃縮すると淡黄色のアモルファス3 3 6.5 mgが得られた。このアモルファスをエーテルで洗浄しながらろ過すると、2 6 1.5 mgの標題化合物が得られた(収率 7 5.4%)。

【0067】m.p.160~163 ℃ (エーテルで洗浄、アモルファス)

IR(KBr法) cm $^{-1}$:2922,1755,1437,1245,1151,756 NMR(CDC13,400MHz) δ :1.85 \sim 1.98(1H,m),2.30 \sim 2.40 (1H,m),2.50 \sim 2.62(1H,m),2.88 \sim 3.05(1H,m),3.12 \sim 3.40(3H,m),3.47 \sim 3.60(2H,m),3.74(3H,s),4.06 \sim 4.19 (1H,m),4.24 \sim 4.40(1H,m),4.50(1H,d,J=5.86Hz),4.82 (1H,d,J=14.16Hz),6.65(1H,dd,J=8.30,1.96Hz),7.00 \sim 7.10(2H,m),7.10 \sim 7.19(1H,m),7.19 \sim 7.30(2H,m),7.58 \sim 7.70(1H,m),7.70 \sim 7.90(2H,m),8.10 \sim 8.30(1H,m)

Mass(EI 法):414(M+)

高分解能マススペクトル

C26 H26 N2 O3 としての計算値:414,1943

実測値:414.1939 。

【0068】同様にして2-メチル-4aα-(3-メ トキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta-\tau d\rho d\nu = 12a\beta-\tau d\rho d\nu = 12a\beta$ キノリンの代わりに2-メチル $-4a\alpha-(3-$ メトキ シフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3]-g] イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha-(3-メト$ キシフェニル) -8 - ブチル -1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5. 12. 12 a β - π --g] イソキノリン、2-メチル $-4a\alpha-(3-$ メト キシフェニル) -8 - プロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ --g] イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha-(3-メト$ キシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12a\beta-xp$ [2, 3-g] (1)(3-メトキシフェニル) - 8、9-ジメチル-1,2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ 40 ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチルー $4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8、9-ジブロモ$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタ ヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-メ チルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8、<math>9-ジ $\lambda + \lambda - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-メチル-4 a α - (3-メトキシフェニル) - $8-D\Box\Box-9-J\Box\Xi-1$, 2, 3, 4, 4a, 5,

36

g] イソキノリンを用いるとそれぞれ2-(1-オキソ $-2- オキサー3- ブテニル) - 4 a \alpha - (3- メトキ$ シフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - d - -g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニル $)-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a $\beta - \frac{1}{2} \int \frac{1}{2} \left[\frac{1}{2} - \frac{1}{2} \int \frac{1}{2} \left[\frac{1}{2} - \frac{1}{2} \int \frac{1}{2} \int \frac{1}{2} \left[\frac{1}{2} - \frac{1}{2} \int \frac{1}{2}$ ン、2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニル)-10 $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - ブロモー1,$ 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オ キソ-2-オキサ-3-ブテニル) $-4a\alpha$ -(3-メ トキシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] 4y+112, 2-(1-x+1)-2-オキサー3ーブテニル) -4αα-(3-メトキシフェ ニル) -8、9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ -20 - g] イソキノリン、2 - (1-オキソ-2-オキサー 3-ブテニル $)-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル)- $8, 9-\vec{y}\vec{z}$ = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta-\tau d\rho d\nu = 12a\beta-\tau d\rho d\nu = 12a\beta$ キノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニ ν) $-4a\alpha-(3-\lambda)$ λ \ + \ + \ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-(1-オキソ-2-オキサ-3-プテニル)- $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - クロロー9 -$ 30 $\forall \Box = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a <math>\beta =$ オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンが 得られる。

【0069】 実施例7

 $2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロブチル) <math>-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-1,$ 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドローキノリノ[2, 3-g] イソキノリン 9

[0070]

【化17】

ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ [0071] アルゴン気流下、2-メチルー $4a\alpha$ (3-メトキシフェニル) [3- メトキシフェニル) [3- メトキシフェニル) [2, 3- 4, 4a, [3- オクタヒドローキノリノ [2, 3- 50 [3- オクタヒドローキノリノ [2, 3- 12, [2, 3- 3] イソキノリン[2, 3- 50 [3- オクタヒドローキノリノ [2, 3- 50 [3- 4] イソキノリン[3- 50 [3- 4] イソキノリン[3- 6 [3- 7] イソキノリン[3- 6 [3- 7] イソキノリン[3- 7 [3- 8

1) とプロトンスポンジ57.5mg(0.269mm o1)を無水ジクロロエタン1m1に溶かし、水冷し た。次にクロロギ酸2,2,2-トリクロロエチル5 2. 8 mg (0. 249 mm o 1) を滴下し、室温で 2. 5時間撹拌した。反応液に1N塩酸10mlを加え て、酢酸エチル30m1で2回抽出した。得られた有機 層を1N塩酸10m1、水30m1、飽和食塩水20m 1で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マ グネシウムをろ過後、ろ液を濃縮すると淡黄色の油状物 111.5mgが得られた。この油状物をカラムクロマ 10 トグラフィー(シリカゲル、メルク社ローバーカラムタ イプB、シクロヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1)によ り分離精製すると、油状の標題化合物76.2mgが得 られた。これを更に酢酸エチル1.0m1とn-ヘキサ ン1. 4m1により再結晶すると、50. 6mgの結晶* 元素分析

> C26 H25 N2 O3 Cl3 としての計算値 実測値

【0073】同様にして2-メチル-4aα-(3-メ トキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソ$ キノリンの代わりに2-メチル-4aα-(3-メトキ シフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - オクタヒドローキノリノ [2, 3] -g] $\forall 1$ キシフェニル) -8 - ブチル -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - π --g] イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha-(3-メト$ キシフェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, -g] $\forall 1$ キシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12 a\beta - \lambda D \beta E \Gamma D - \lambda U J$ [2, 3-g] $\exists \forall 1$ (3-メトキシフェニル) - 8、9-ジメチル-1,2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ ーキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-メチルー $4 a \alpha - (3 - \lambda) + 2 \lambda = 2 \lambda$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタ ヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-メ 40 ン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4,4,4-トリ チルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8、<math>9-ジ $\lambda + \lambda - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-メチル-4 $a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-012, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリンを用いるとそれぞれ2-(1-オキソ -2- オキサー4, 4, 4- トリクロロブチル) - 4a $\alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - メチル - 1, 2,$

38

*と13.2mgのろ液が得られた(収率 68.6

【0072】m.p.183~184 ℃ (酢酸エチル/n-ヘキ サンより再結晶〉

IR(KBr法)cm -1:2944, 1719, 1601, 1493, 1437, 1423, 1241, 1131, 1040, 803, 756, 710

NMR (CDC13, 400MHz) δ :1.91(1H, td, J=13.19, 4.40Hz), 2. $30\sim2.35(1H, m)$, $2.48\sim2.60(1H, m)$, $3.02\sim3.22(4H, m)$, 3. 48 \sim 3. 67(1H, m), 3. 67(3H, s), 3. 73 \sim 3. 81(1H, m), 4. 05 $\sim 4.16(1H, m), 4.23 \sim 4.31(1H, m), 4.73 \sim 4.84(1H, m),$ 6. 62 (1H, d, J=8. 30Hz), 6. 98 \sim 7. 07 (1H, m), 7. 08 \sim 7. 20 (2H, m), 7. 39 \sim 7. 44 (1H, m), 7. 55 \sim 7. 62 (1H, m), 7. 66 (1H, m)H, d, J=7.82Hz), 7.79(1H, d, J=5.86Hz), 7.92(1H, d, J=8.30 Hz)

Mass(EI 法):518(M+)

C Н C 1 Ν 60.07 4.85 5.39 20.46

60.21 5.04 5.25 20.25 .

ノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソ20 -2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロブチル) -4 a 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ -2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロブチル) -4a 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-オキサ-4, 4, 4-トリクロロプチル)-4a $\alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - メトキシ - 1,$ キソー2-オキサー4,4,4-トリクロロブチル)ー $4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8、9-ジメチル$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソー2-オキサー4, 4, 4-トリクロロブ チル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -8、9-$ ジブロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリ クロロブチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8, 9-iii+i-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、2 - (1 - オキソ - 2 - オキサ - 4)4, 4-トリクロロブチル $)-4a\alpha-(3-$ メトキシ フェニル) -8-0ロロ-9-7ロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ[2, 3-g]イソキノリン、が得られる。

【0074】実施例8

3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキ 50 2 - (1 - オキソシクロプロピルメチル) - 4 a α -

 $(3-\lambda)+2 = (3-\lambda) = 1, 2, 3, 4, 4a,$ 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3] -g] イソキノリン 10

[0075]

【化18】

【0076】アルゴン気流下、2-(1-オキソ-2-オキサ-3 - ブテニル) $-4a\alpha$ - (3-メトキシフェ $\exists \mathcal{N}$) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン2 14.6mg (0.518mmo1) にメタノール2m 1と約8Nのメタノール性塩化水素2m1を加え、80 ℃に加熱した。30分後氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウ 0m1で2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水1 0m1で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し た。その残渣を減圧下乾燥すると、187.5mgの2 級アミンが得られた(収率 105%)。 得られた残 渣に無水THF5m1とトリエチルアミン122.9m g (1. 21mmol) を加え氷冷した後、シクロプロ パンカルバノイルクロリド133.3mg(1.27m mo1)を滴下して室温で3時間撹拌した。その反応液 に飽和炭酸水素ナトリウム6m1を加え、ジクロロメタ 水10mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、 濃縮した。得られた残渣241.0mgをカラムクロマ トグラフィー(シリカゲル、メルク社ローバーカラムタ イプB、シクロヘキサン:酢酸エチル=1:3~1:4) によ り分離精製すると、標題化合物169.6mgが得られ た(収率 79.4%)。

【0077】m.p.:227~228 ℃(ジクロロメタン-エー テルから再結晶)

IR(KBr法)cm ⁻¹:2944, 1636, 1439, 1257, 1232, 1050, 781, 7

NMR(CDC13, 400MHz) $\delta:0.72 \sim 0.85(2\text{H}, \text{m}), 0.95 \sim 1.10$ $(2H, m), 1.74 \sim 2.00(2H, m), 2.30 \sim 2.63(2H, m), 2.97 \sim$ 3. 22 (3H, m), 3. 22 \sim 3. 40 (1. 5H, m), 3. 67 (3H, s), 3. 73 \sim 3. $89(1.5H, m), 4.05 \sim 4.14(0.6H, m), 4.16 \sim 4.26(0.4H, m)$ m), $4.32 \sim 4.42(0.4H, m)$, $4.62 \sim 4.72(0.6H, m)$, 6.63(1H, m)d, J=7, 32), 6, 96 \sim 7, 15(3H, m), 7, 36 \sim 7, 46(1H, m), 7, 53 \sim 7.70(2H, m), 7.79(1H, s), 7.88 \sim 7.97(1H, m)

Mass(EI 法):412(M⁺)

高分解能マススペクトル

C27 H28 N2 O2 としての計算値:412.2151

40

実測値:412.2164。

【0078】同様にしてシクロプロパンカルバノイルク ロリドの代わりにベンゾイルクロリド、フェニルアセチ ルクロリド、アクロイルクロリドを用いてそれぞれ2-ベンゾイルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-1, $2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta-749EFD$ ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニ ルアセチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ 10 ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1 -オキソ-2-プロペニル) -4 a α- (3-メトキシ フェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ -ンが得られる。

【0079】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー3-ブテニル)-4a α -(3-メトキシフェ $= \lambda \lambda \lambda \lambda - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ ム水溶液6m1と水10m1を加えてジクロロメタン2 20 ル) $-4a\alpha$ (3-メトキシフェニル) -8-メチル -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ クロプロピルメチル) -4 α α - (3 - メトキシフェニ ル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、 $2-ベンゾイル-4a\alpha-(3-メトキシフ$ ン10 m l で2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩 30 ェニル)-8 - メチル -1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4aα-4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2)-プロペニル) $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) - $8-\lambda + \nu - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ンが得られる。

> 【0080】また、同様にして2-(1-オキソー2-オキサー3ーブテニル) -4αα-(3-メトキシフェ オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタ ヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク 50 ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ

クロプロピルメチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニ$ (μ) -8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-ベンゾイル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8 - ブチル -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 $2, 12a\beta-\tau d\rho L \Gamma D-\tau J J [2, 3-g]$ イソキノリン、2-(フェニルアセチル) $-4a\alpha-$ 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β -オクタヒドローキノリ -プロペニル) $-4a\alpha - (3-$ メトキシフェニル) -8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - π -ンが得られる。

【0081】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー3-ブテニル) $-4a\alpha$ -(3-メトキシフェ $= \mathbb{L} \mathbb{L}$) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ クロプロピルメチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニ ル) -8 -プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-ベンゾイル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 30-(3-メトキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, $12a\beta - \frac{1}{2}$ イソキノリン、2-(フェニルアセチル) $-4a\alpha-$ 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソー2)-プロペニル) $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) - $8-J \Box E-1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - π -ンが得られる。

【0082】また、同様にして2-(1-オキソ-2- 40 る。 オキサー3ーブテニル) -4 α α - (3 - メトキシフェ オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ ν) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -8-メトキ$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタ ヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ 50 リド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ

42

クロプロピルメチル) $-4a\alpha-(3-x)$ キシフェニ ル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-ベンゾイル-4a\alpha-(3-メトキ$ シフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - $a\beta$ -g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4a $\alpha - (3 - \lambda) + \lambda = 2 - \lambda = 1$ 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2 10 -キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オ キソ-2-プロペニル) $-4a\alpha$ - (3-メトキシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0083】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー3-ブテニル)-4a α -(3-メトキシフェ $= \lambda \lambda \lambda \lambda - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ $\forall f \nu - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta -$ オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンを 用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロ リド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ ド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル) -4 a α - (3 - メトキ シフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4[2, 3-g] イソキノリン、2-ベンゾイル- $4a\alpha$ $2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta - \frac{1}{2}$ ルアセチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4a $\alpha - (3 - x)$ トキシフェニル) -8, 9 - ジメチルー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンが得られ

> 【0084】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー3ーブテニル) -4αα-(3-メトキシフェ (\pm)) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) (3-3)ブロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンを 用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロ

ド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル) $-4a\alpha-(3-メトキ$ シフェニル) -8, 9-ジブロモ-1, 2, 3, 4, 4[2, 3-g] イソキノリン、 $2-ベンゾイル-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジブロモ-1,2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ ルアセチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -8, $9-\vec{y}$ \vec{y} \vec{u} \vec{t} \vec{u} \vec{t} -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4a $\alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8, 9 - ジブロモー$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ る。

【0085】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー3-ブテニル) $-4a\alpha$ - (3-メトキシフェ $\exists \mathcal{N}$) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 20 2-(1-オキソシクロプロピルメチル) -4aα代わりに2-(1-オキソ-2-オキサ-3-ブテニ ル) $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) -8,9-ジ$ $\lambda + \lambda - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン を用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルク ロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ ド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル) -4 α α - (3 - メトキ シフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta - オクタヒドローキノリノ 30$ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-ベンゾイル-4a\alpha$ - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フ ェニルアセチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12 a \beta - d p = 10 - 40$ [2, 3 - g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)- $4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキ$ タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得ら れる。

【0086】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー3-ブテニル) -4αα-(3-メトキシフェ = JV - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ (3-3) (3--9-7 \Box \pm -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta-オクタヒドローキノリノ [2,3-g] イソキノ 50 ンカルバノイルクロリド0.18ml(1.93mmo)$

44

リンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイ ルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルク ロリド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2- $(1-オキソシクロプロピルメチル) - 4 a \alpha - (3 -$ メトキシフェニル) -8-クロロ-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ -キノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-ベンゾイ \mathcal{V} $-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) -8-クロロー9-プロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a 10 β - λ - λ ン、 $2-(フェニルアセチル)-4a\alpha-(3-メトキ$ シフェニル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2 -プロペニル) $-4a\alpha - (3-$ メトキシフェニル) - $8-DDD-9-\overline{DDE}-1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリンが得られる。

【0087】実施例9

(3-1)+1=(3-15, 12, 12 $a\beta$ - オクタヒドローキノリノ [2, 3] -g] イソキノリン 10

[0088]

【化19】

[0089]2 - (1 - 7 + 7 - 2 - 7 + 7 - 4, 4, 4]4-トリクロロブチル $)-4a\alpha-(3-$ メトキシフェ (\pm)) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン9 00mg (1. 73mmo1) を酢酸10m1に溶か し、亜鉛2.08g(31.8mmol)を加えて室温 で一晩撹拌した。反応液をメタノールで洗浄しながらハ シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オク 40 イフロスーパーセルを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。 残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を氷冷しながら加 え、クロロホルム50m1で3回抽出した。得られた有 機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30m1、水30 m1、飽和食塩水30m1で洗浄し、無水硫酸マグネシ ウムで乾燥後、濃縮した。得られた黄褐色のアモルファ ス615.8mgをエーテルで洗浄しながらろ過してア モルファスの2級アミン265.9mgを得た。これに 無水THF1m1とトリエチルアミン0. 32m1 (2. 32mmo1) を加え氷冷した後、シクロプロパ

1)を滴下して室温で30分間撹拌した。反応液を氷冷 し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10m1を加えた 後、ジクロロメタン10m1で2回抽出した。得られた 有機層を飽和食塩水10mlで洗浄後、無水硫酸マグネ シウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣299.9m gをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、シクロへ キサン:酢酸エチル=1:4~1:6) により分離精製する と、標題化合物189.5mgが得られた(収率 2級 アミンより59.5%)。得られた化合物の物性値は実 施例8と同じであった。

【0090】同様にしてシクロプロパンカルバノイルク ロリドの代わりにベンゾイルクロリド、フェニルアセチ ルクロリド、アクロイルクロリドを用いてそれぞれ2-ベンゾイル $-4a\alpha-(3-\lambda)$ キシフェニル)-12, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -**+**J**リ**J [2, **3**-**g**] J**Y+**J**JD**J**D**Jルアセチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1 $-オキソー2-プロペニル) -4 a \alpha - (3-メトキシ 20$ フェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ンが得られる。

【0091】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー3-ブテニル) -4αα-(3-メトキシフェ = 1) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ ν) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -8-メチル$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタ 30 ヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ クロプロピルメチル) -4 a α - (3 - メトキシフェニ (1,1) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]イソ$ キノリン、2-ベンゾイル-4αα-(3-メトキシフ エニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 $2, 12a\beta-\pi\rho\rho$ イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-x)+24, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソー2)-プロペニル) -4 a α - (3 -メトキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ -ンが得られる。

【0092】また、同様にして2-(1-オキソー2-オキサー3ーブテニル)-4alphaー(3ーメトキシフェ50 オキサー3ーブテニル)-4alphaー(3ーメトキシフェ

46

オクタヒドローキノリノ「2、3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ ル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8 - ブチル -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタ ヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ 10 $\rho = 0$ \mathcal{V}) $-8-\mathcal{I}\mathcal{F}\mathcal{V}-1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-ベンゾイル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8 - ブチル -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]$ イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4aα-(3-メトキシフェニル) - 8-ブチル-1, 2, 3,4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ−2 -プロペニル) $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) -8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ンが得られる。

【0093】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー3ーブテニル)ー4ααー(3ーメトキシフェ オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ ν) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -8-ブロモ$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタ ヒドローキノリノ「2、3-g] イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ クロプロピルメチル) $-4a\alpha-(3-x)$ キシフェニ \mathcal{V}) -8-7 \Box \pm -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソ$ キノリン、2-ベンゾイル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8 - プロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 40 2, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-メトキシフェニル) - 8 - プロモー1, 2, 3,4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソー2)-プロペニル) $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) - β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ンが得られる。

【0094】また、同様にして2-(1-オキソー2-

=JV) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ ν) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -8-メトキ$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタ ヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキノリンを用い、 酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロリド、 ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリド、アク ロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシ ル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12 a \beta - d p + b p = 10$ [2, 3 - g] イソキノリン、2 -ベンゾイル $-4a\alpha$ -(3-メトキ シフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 $\alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - メトキシ - 1,$ 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -**+**] [2, 3-g] [3-g] [3-g]キソ-2-プロペニル) -4 a α-(3-メトキシフェ 20 ニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 イソキノリンが得られる。

【0095】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー3-ブテニル) -4αα-(3-メトキシフェ = 1) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ ν) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) <math>-8, 9 - 𝒮メチルー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - 30 代わりに 2 - (1 - オキソー 2 - オキサー 3 - ブテニ オクタヒドローキノリノ「2、3-g] イソキノリンを 用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロ リド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ ド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル) -4 α α - (3 - メトキ シフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] (3-g)-(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメチル-1,2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ 40 ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニ ルアセチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソ$ キノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4a 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ

【0096】また、同様にして2-(1-オキソ-2-50 タヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンが得ら

48

オキサー3-ブテニル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェ$ (\pm)) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) $\vec{J} \Box E - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンを 用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルクロ リド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ クロプロピルメチル) $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニ 10 ド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル) -4 α α - (3 - メトキ シフェニル) -8, 9-ジブロモ-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] $\forall 1$ -(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジブロモ-1,2. 3. 4. 4 a. 5. 12. 12 a β-オクタヒドロ ーキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニ ルアセチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ - $8, 9-\vec{y}\vec{y}\vec{u}\vec{t}-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,$ $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]$ イソ キノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4a $\alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8, 9 - ジブロモー$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンが得られ る。

【0097】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー3-ブテニル) -4 a α-(3-メトキシフェ $(\pm)(\lambda) = 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β = オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンの (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) (3-3) $\forall h + b = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta$ ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン を用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイルク ロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルクロリ ド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2-(1-オキソシクロプロピルメチル) -4 a α - (3 - メトキ シフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] $(1)^2 + ($ - (3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フ xニルアセチル) $-4a\alpha-(3-x)$ キシフェニル) イソキノリン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)- $4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキ$ シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オク

れる。

【0098】また、同様にして2-(1-オキソ-2-オキサー3-ブテニル)-4αα-(3-メトキシフェ = 1) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの 代わりに2-(1-オキソー2-オキサー3-ブテニ ν) -4 a α - (3 - λ + 2) - 2ν-9-7 \Box \pm -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 リンを用い、酸塩化物としてシクロプロパンカルバノイ 10 結晶すると、標題化合物である46.4mgの結晶と7 ルクロリド、ベンゾイルクロリド、フェニルアセチルク ロリド、アクロイルクロリドを用いるとそれぞれ2- $(1-オキソシクロプロピルメチル) - 4 a \alpha - (3 -$ メトキシフェニル) -8-クロロ-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β-オクタヒドロ -**+**] [2, 3 - g] [3] [3] [4]ルー4 a α - (3 - メトキシフェニル) - 8 - クロロー $9-\vec{J}\Box E-1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - λ -ン、2 - (フェニルアセチル) - 4 a α - (3 - メトキ 20 11 ~3.32(4H, m), 3.68(3H, s), 3.75(1H, d, J=16.60Hz), シフェニル) -8-クロロ-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2)-プロペニル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8-200-9- $\sqrt{1}$ 0-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリンが得られる。

【0099】 実施例10

-オクタヒドローキノリノ「2、3-g] イソキノリン 1 1

[0100] 【化20】

11

【0101】アルゴン気流下、2-(1-オキソシクロ プロピルメチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - 才 夕 夕 EFD = FJUJ [2, 3-g] JUFJUV136.0mg (0. 330mmol) に無水トルエン2mlを 加え-75℃に冷却した後、-78℃に冷却した1.5 M水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液2m 1 (3 mm o 1) を滴下した。- 7 5~- 5 5℃で1.

50

1を加えた。更にジクロロメタン20m1と水10m1 を加えて室温で撹拌した後、ハイフロスーパーセルを用 いて不溶物をろ過した。ろ液を分液し、得られた水層を ジクロロメタン20m1で2回抽出した。得られた有機 層を飽和食塩水10mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウ ムで乾燥後濃縮すると149.1mgの白色固体と油状 物の混合物が得られた。この残渣をカラムクロマトグラ フィー(シリカゲル、5~10% メタノールクロロホル ム)により分離精製し、酢酸エチル-n-ヘキサンより再 4. 2mgのろ液が得られた(収率 91.7%)。 【0 1 0 2】 m.p.:208~212 ℃ (再結晶前のアモルファ

ス),77~80℃(酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶, 0.8水和物)

IR(KBr法)cm -1:2912, 1607, 1582, 1493, 1238, 1046, 783, 7 72,706

NMR(CDC13, 400MHz) $\delta:0.10 \sim 0.20(2H, m), 0.55(2H, d, J)$ =7.81Hz), 0.88 \sim 1.00(1H, m), 2.02 \sim 2.21(2H, m), 2.25 $\sim 2.43(3H, m), 2.64 \sim 2.82(2H, m), 2.93 \sim 3.00(1H, m), 3.$ 6. $54 \sim 6.61(1H, m)$, $7.02 \sim 7.10(3H, m)$, $7.37 \sim 7.43(1H, m)$ m), 7.53 \sim 7.59(1H, m), 7.64(1H, d, J=7.81Hz), 7.78(1H, s), 7. 91(1H, d, J=8. 79Hz)

Mass(EI 法):398(M+)

高分解能マススペクトル

C27 H30 N2 Oとしての計算値:398.2359

実測値:398.2354。

【0103】同様にして2-(1-オキソシクロプロピ ルメチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -1$, エニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β 30 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドロ -キノリノ「2、3-g] イソキノリンの代わりに2-ベンゾイルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-1, $2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta-749$ ーキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(フェニ ルアセチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1)-オキソー2-プロペニル)-4aα-(3-メトキシ フェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a 40 β-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4αα -(3-メトキシフェニル) -8-メチル-1, 2,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ ノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-ベンゾイルー $4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8-メチル-1,$ $2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta - 749EFD$ ルアセチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8$ $-\mathcal{F}\mathcal{F}\mathcal{F}-1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β 5時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液4m 50 -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ

ン、2 - $(1 - オキソ - 2 - プロペニル) - 4 a \alpha -$ (3-メトキシフェニル) - 8-メチル-1, 2, 3,4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソシクロプロピルメチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニ$ (1,1) -8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]イソ$ キノリン、2-ベンゾイル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4αα-(3-x)+2 $4, 4a, 5, 12, 12a\beta - \frac{1}{3}$ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2 -プロペニル) $-4a\alpha - (3-$ メトキシフェニル) -8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - π -ン、2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-4αα -(3-メトキシフェニル) - 8-ブロモ-1, 2,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ 20 ノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-ベンゾイルー $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - ブロモー 1,$ $2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta-7d$ -キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(フェニ ルアセチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -8$ $-J\Box E-1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-(1-オキソ-2-プロペニル)-4aα-(3-1)ノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(1-オキソシクロプロピルメチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニ$ ル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12 a \beta - \pi / 9 + \pi / 9 + \pi / 9 = \pi / 9 =$ イソキノリン、2 -ベンゾイル $-4a\alpha$ -(3-メトキ シフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3 -g] イソキノリン、2-(フェニルアセチル)-4a 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ 40 -キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オ キソー2ープロペニル) -4 α α- (3-メトキシフェ ニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12 a \beta - \frac{1}{2} - \frac{$ イソキノリン、2-(1-オキソシクロプロピルメチ ν) -4 a α - (3 - メトキシフェニ ν) -8, 9 - $\bar{\nu}$ メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 $2-ベンゾイル-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-$ 8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 50 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 aβ-オクタヒ

 $12a\beta-\tau d\rho d\nu = 12a\beta-\tau d\rho d\nu$ キノリン、2- (フェニルアセチル) $-4a\alpha-$ (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソー2 -プロペニル)-4 a α -(3-メトキシフェニル)-8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-\tau d\rho = 12a\beta-\tau d\rho = 12a\beta$ キノリン、2-(1-オキソシクロプロピルメチル)-10 $4a\alpha - (3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジブロモ$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベ ンゾイル $-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) -8, 9 -ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、 $2-(フェニルアセチル)-4a\alpha-(3-メトキ$ シフェニル) -8, 9-ジブロモ-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12 a \beta - \pi D \beta E F D - \pi J J J$ [2, 3-g] 4y+1y, 2-(1-x+y-2-y)プロペニル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -8, 9-ジプロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-(1-オキソシクロプロピルメチル)- $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8, 9 - ジメトキ$ シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オク タヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-ベンゾイル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル)-8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 1 $2a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ 30 ノリン、2 - (フェニルアセチル) $-4a\alpha$ - (3-)トキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ [2, 3-g] イソキノリン、2-(1-オキソ-2)-プロペニル) -4 a α - (3-メトキシフェニル) -2, $12 a \beta - 7 4 9 + 1 - 1$ [2, 3 - g] イソキノリン、2-(1-オキソシクロプロピルメチ ν) $-4a\alpha-(3-\lambda)$ -9-70 ± -1 , 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta - \lambda D$ リン、2-ベンゾイル-4αα-(3-メトキシフェニ ル) -8-0ロロ-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] 4y+10v, 2-(7x-1) ν) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -8-クロロ$ $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2 - (1-オキソ-2-プロペニル) - 4 a α -(3-メトキシフェニル)-8-クロロー9-ブロモー

ドローキノリノ「2、3-g] イソキノリンを用いて、 それぞれ2-ベンジル-4αα-(3-メトキシフェニ \mathcal{V}) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -才 クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 -(2-フェニルエチル) - 4 a α - (3-メトキシフ $\pm \pm \lambda$) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β ーオクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-アリル-4 a α - (3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ロプロピルメチルー4ααー(3-メトキシフェニル) $-8-\cancel{5}\cancel{1}$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ リン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-メトキシフェニ$ \mathcal{N}) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ$ キノリン、2 - $(2-フェニルエチル) - 4a\alpha - (3$ 4a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ (3-1)+1=(3-14, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3−g] イソキノリン、2−シクロプロピルメ チルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - π ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベ ンジル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル)-8-ブチ ルー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- $(2-フェニルエチル) - 4 a \alpha - (3-メトキシフェ 30$ 2, $12a\beta - \frac{1}{2}\beta + \frac{1}{2}\beta +$ イソキノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8-ブチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 2, $12 a \beta - \frac{1}{2} - \frac{$ イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフェニル) - 8-ブロモ-1, 2, 3, $4, 4a, 5, 12, 12a\beta - \frac{1}{2}$ ノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) - 8-ブロモー1, 2,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニ ルエチル) $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) -8-$ プロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $\vec{J} \Box \xi - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta -$ オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフ

12.12a β -オクタヒドローキノリノ「2.3g] イソキノリン、2 ーベンジルー4 a α ー (3 ーメト キシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 ν) $-4a\alpha-(3-\lambda)$ シ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-メトドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シク 10 キシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 ーシクロプロピルメチルー4αα-(3-メトキシフェ ニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - $a\beta$ -g] イソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-メ$ トキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエ チル) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -8, 9 -[2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4a α - 20 ジメチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキノリ ン、2-アリル-4 a α -(3-メトキシフェニル)-8, 9-3+3+1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソ$ キノリン、2-シクロプロピルメチル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha$ - (3-メトキシフェニル)-8,9-ジブロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ -**+**] [2, 3-g] [3-y+] [3-y+]ェニルエチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ - $8, 9-\vec{y}\vec{y}$ $\boxed{1}$ $\boxed{1}$ $\boxed{2}$ $\boxed{3}$ $\boxed{4}$ $\boxed{4}$ \boxed{a} $\boxed{5}$ $\boxed{1}$ $\boxed{2}$ $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソ キノリン、2-アリル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニ ル) -8, 9-ジブロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、 $2-シクロプロピルメチルー<math>4a\alpha$ - (3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-ベン ジルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリ ン、 $2-(2-フェニルエチル)-4a\alpha-(3-メト$ キシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)−8,9-ジメトキシ−1, エニル) -8 - メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 50 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ

-キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-000-9- $\sqrt{0}$ 04-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 $2, 12a\beta-\lambda 79EFD-\lambda 79FD$ イソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-メトキシ$ フェニル) -8-クロロ-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ J[2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエ $F N) - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - クロ$ $2a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ ノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェニ ル) -8-クロロ-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12 a\beta - \tau d\theta EFD - \tau JJJ$ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0104】実施例11

2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-ヒドロキシ フェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン 12

[0105]【化21】

【0106】アルゴン気流下、t-ブトキシカリウム2 30 Mass (FAB法):385(M⁺ +1) 16.6mg (1.93mmmol) を無水DMF2. 5 m 1 に溶かし、n - プロパンチオール 0. 2 4 m 1 (2. 70 mm o 1) を加えて数分間加熱還流した。放 冷した後、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 * 元素分析

> С Η N 計算値 55.53 6.53 4.63 10.59 実測値 55.50 6.32 4.60 10.73

【0 1 0 8】同様にして2 - シクロプロピルメチルー4 40 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリノ $a\alpha - (3-メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4$ $a, 5, 12, 12a\beta-\pi\rho$ [2, 3-g] イソキノリンの代わりに2-ベンジルー $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 4,$ 4a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] $\frac{1}{2}$ $\frac{1$ ν) -4 a α - (3 - メトキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ - τ - τ - τ

56

* 2, $12a\beta-74$ イソキノリン154.0mg(0.386mmol)を 無水DMF1. 5m1に溶かしたものを加えた。更に無 水DMF2m1で洗浄し、その洗浄液も加えた後、2時 間加熱還流した。反応液を氷冷し、酢酸0.3m1を加 えた後、減圧下でDMFを留去した。残渣に飽和炭酸水 素ナトリウム水溶液20m1を加え、クロロホルム:エ タノール=3:1の混合溶媒30m1で2回抽出した。 有機層を水10m1、飽和食塩水10m1で洗浄し、無 ロー9-ブロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 10 水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた 残渣にメタノール6m1を加え、氷冷しながらメタンス ルホン酸200mgのメタノール溶液を加えた。不溶物 をろ別し、ろ液を濃縮してその残渣をカラムクロマトグ ラフィー(セファデックスLH-20、メタノール)で 分離精製した後、エーテル4m1で2回、n-ヘキサン 4m1で2回洗浄すると、標題化合物のメタンスルホン 酸塩である淡褐色のアモルファス178.5mgとろ液 11. 0mgが得られた(収率 85.1%)。

【0107】標題化合物

20 分解点: >250℃

IR(KBr法)cm⁻¹:3400,2914,1580,1493,1423,1238,777,7 64

NMR (CD30D, 400MHz) δ : 0. 26 \sim 0. 38 (2H, m), 0. 68 (2H, d, J =7.82Hz), 1.00 \sim 1.10(1H, m), 2.02 \sim 2.15(2H, m), 2.42 $\sim 2.58(2H, m), 2.68 \sim 2.81(3H, m), 3.10 \sim 3.42(5H, m), 3.$ $42 \sim 3.55(1H, m)$, 3.66(1H, d, J=16.11Hz), $6.45\sim 6.52(1H$ (m), $6.91 \sim 7.05(3H, m)$, $7.43 \sim 7.50(1H, m)$, $7.58 \sim 7.6$ 4(1H, m), 7. 70(1H, d, J=8.30Hz), 7. 83(1H, d, J=8.30Hz), 8. 03(1H, s)

高分解能マススペクトル(FAB法)

C26 H29 N2 Oとしての計算値:385.2280

実測値:385.2328

標題化合物のメタンスルホン酸塩

m.p.:140∼143 ℃

C26 H28 N2 O・2 CH3 SO3 H・1. 6H2 Oとしての

[2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチ \mathcal{V} $-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) -8-メチルー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベン ジルー4 a α - (3-メトキシフェニル) - 8-メチル -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- $(2-フェニルエチル) - 4a\alpha - (3-メトキシフェ$ $\alpha - (3 - \lambda)$ トキシフェニル) -1 , 2 , 3 , 4 , 4 50 2 , $12 \alpha \beta - \lambda$ クタヒドローキノリノ [2, 3 - g]

イソキノリン、2-アリル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフ ェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta - \frac{1}{2} - \frac{1}$ イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-1)+1=(3-14, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) -8-ブチル-1, 2,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ ノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(2-フェニ 10 キシフェニル)-8, 9-ジブロモ-1, 2, 3, 4,ルエチル) $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) -8 \vec{J} + \vec{J} +$ オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 $2 - アリル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 -$ ブチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8 - プロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 イソキノリン、2-ベンジル-4aα-(3-メトキシ 20 キシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, フェニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、2-(2-7ェニルエチル) -4a3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ - τ - τ ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4a 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ ノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-シクロプロピ $+ + \nu - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta -$ オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8$ -メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2 - (2-7 x = 2 x +キシフェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12a\beta-\pi\rho$ [2, 3-g] $\frac{1}{2}$ $\frac{1$ (3-メトキシフェニル) - 8 - メトキシ - 1, 2,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキ ノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-シクロプロピ ルメチル- $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8,9 β - π -ン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12 a \beta - \frac{1}{2} - \frac{$ イソキノリン、 $2-(2-フェニルエチル)-4a\alpha-$ (3- x + 2 y + 2

2、3、4、4a、5、12、12aβ-オクタヒドロ ーキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-アリルー $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8, 9 - ジメチル$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタ ヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-シ クロプロピルメチルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) -8, 9-ジブロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-メト$ 4a, 5, 12, $12a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] $\forall y \neq J \cup V = (2-J_x = J_x =$ ル) $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) - 8,9-ジ$ ブロモー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 2-アリル-4a α -(3-メトキシフェニル)-8, $9-\tilde{y}\tilde{y}$ 1 = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メト 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - τ - ノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha$ - (3-メトキシフェニル)-8,9-ジメトキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2) -フェニルエチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニ ル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - d - 4. 4 a. 5. 12. 12 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメ チルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-7 \Box \pm -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-ベンジル-4αα-(3-メトキシフェニ ル) -8-クロロ-9-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12a\beta-\pi\rho$ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチ 40 ν) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -8-クロロ$ -9-7 \Box \pm -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ リン、2-アリル-4a α -(3-メトキシフェニル) -8-000-9-70-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - d - -g] イソキノリンを用いて、それぞれ2-ベンジルー $4 a \alpha - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 3,$ 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ[2,3-g]イソキノリン、2-(2-フェニルエ 50 チル) $-4a\alpha - (3-ヒドロキシフェニル) -1$,

 $2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a\beta-749EF$ ーキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-アリルー $4 a \alpha - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 3,$ 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ[2, 3-g]イソキノリン、2-シクロプロピルメ チルー $4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジルー $4a\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル)-8-メチルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - 10 ドローキノリノ [2, 3 - g] イソキノリン、2 - ベン オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 $2-(2-フェニルエチル) - 4 a \alpha - (3-ヒドロキ$ シフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - π --g] イソキノリン、2-アリル $-4a\alpha-(3-$ ヒド ロキシフェニル) -8-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta - \tau D P E F D - \tau J U J$ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチ $\mathcal{N}-4$ a $\alpha-(3-ヒドロキシフェニル) -8-ブチル$ -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a β - オクタ 20 ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベ ンジル $-4a\alpha-(3-$ ヒドロキシフェニル)-8-ブ チル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 フェニル) -8 - ブチル -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、2-アリル $-4a\alpha-(3-$ ヒドロ キシフェニル) -8-プチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - π --g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4a2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ ーキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2-ベンジル $-4 a \alpha - (3 - E) + (3 - E) +$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2) $-フェニルエチル) - 4a\alpha - (3-ヒドロキシフェニ$ \mathcal{W}) -8-7 \Box ϵ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]$ イソ キノリン、2-アリル-4αα-(3-ヒドロキシフェ ニル) -8-プロモ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]$ イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メトキシ - 1, 2,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - τ - τ - τ ノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4 aα-(3-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-(2\ 50\ 2a\beta-オクタヒドローキノリノ <math>[2, 3-g]$ イソキ

 $-フェニルエチル) - 4a\alpha - (3-ヒドロキシフェニ$ (μ) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, $12a\beta - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g]$ イソキノリン、2-アリルー $4a\alpha-$ (3-ヒドロキシ フェニル) -8-メトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 $a\beta$ - $a\beta$ -g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4a 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ ジル $-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-8,9-$ ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-(2-7 x = 2ロキシフェニル) -8, 9-ジメチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドローキノリ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリルー4aα-(3 - ヒドロキシフェニル) - 8, 9 - ジメチル - 1,2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒドロ - **+** J **|** J J **|** ロピルメチルー $4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)- $8, 9-\vec{y}\vec{y}\vec{u}\vec{t}-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,$ $12a\beta-\tau d\rho d\nu = 12a\beta-\tau d\rho d\nu = 12a\beta$ キノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-ヒドロキシフ$ ェニル) -8, 9-ジプロモ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta$ - オクタヒドローキノリノ [2, 3] -g] イソキノリン、2-(2-7)ェニルエチル)-4 $a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-8,9-ジプロモ$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ア リル $-4a\alpha-(3-$ ヒドロキシフェニル)-8,9-ジプロモー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a β -オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキノリ ン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-ヒドロ キシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β - オクタヒ 40 ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2 -フェニルエチル) $-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニ$ ル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a\beta$ - τ - -g] $\forall 1$ ロキシフェニル) -8, 9-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ[2,3-g]イソキノリン、2-シクロプロピルメ $\Box - 9 - \vec{J}\Box \vec{\epsilon} - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 1

ノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェ$ ニル) -8-クロロ-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12a\beta-\tau d$ [2, 3-g] $\forall 1$ ル) $-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-8-クロ$ D-9-JDE-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 1 $2a\beta$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ ノリン、2-アリル-4αα-(3-ヒドロキシフェニ ル) -8-クロロ-9-ブロモ-1, 2, 3, 4, 4 [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0109】参考例3

2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)-4 a - (3 - メトキシフェニル) - 6 - アセトキシー 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロイソ キノリン 13

[0110]

【化22】

【0111】アルゴン雰囲気下、2-メチル-4a-*

高分解能マススペクトル: C21 H24 O5 NC13 としての計算値 475.0720

実測値 475.0716

 $\times (3H, s)$, 3. 85-3. 95(1H, m), 4. 54-4. 61(1H, m), 4. 70-4. 88

30 (2H, m), 6.77(1H, dd, J=7.8, 2.4Hz), 6.91-6.95(2H, m), 6.9

低極性成分(6βアセトキシ体)

IR (液膜法) cm⁻¹:2954, 1725, 1410, 1251, 1141, 1046, 754 NMR (CDC13, 400MHz) δ :1.39-1.53(2H, m), 1.83-2.09(3H, m), 2.02(3H, s), 2.25-2.30(2H, m), 2.83-3.07(2H, m), 3.82%

高分解能マススペクトル: C21 H24 O5 NC13 としての計算値 475,0720

Mass(EI):475(M⁺)

8(1H, d, J=9, 3Hz), 7, 27(1H, t, J= 7, 8Hz)

実測値 475.0718 。

フェニル) -6 - アセトキシ -2, 3, 4, 4 a, 5, 6,7,8-オクタヒドロイソキノリン(16.5g) を塩化メチレン(200m1)に溶かし0℃に冷却し た。m-クロロ過安息香酸(8.6g)を加え、そのま ま1. 5時間反応させた。溶媒を留去し、得られた固形 40 物をそのまま次の反応に供した。

【0116】上記粗精物を酢酸(150m1)に溶か し、0℃に冷却したところに水素化ホウ素ナトリウムを 少しづつ加えた。室温に昇温し15分反応させた。酢酸 を減圧下留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 0m1) を加え、酢酸エチル (200m1×3) で抽出 した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去しシリカゲ ルカラムクロマト(クロロホルム)で精製して標題化合 物 (6位アセトキシ混合物) 10.8g (63%) を得 た。一部分離された低極性成分でスペクトルを測定し

参考例4

2-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)- $4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-6-アセトキシー$ 8 a β - ヒドロキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン 14 [0114]

[化23]

【0115】アルゴン雰囲気下、2-(2, 2, 2-ト リクロロエトキシカルボニル) -4a-(3-メトキシ 50 た。 62

4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロイソキノリン 1) に溶かしたところへ、プロトンスポンジ(6.6 g) を加えた。0 \mathbb{C} \mathbb{C} クロロホルメイト (12.8m1) を滴下し、得られた サスペンジョンを室温に昇温して15時間撹拌した。溶 媒を減圧留去した後、エーテル(400m1)を加え、 1 N 塩酸 (150 m l × 2)、飽和食塩水 (100 m a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリノ 10 1) で洗浄した。乾燥後、シリカゲルカラムクロマト (シクロヘキサン/酢酸エチル= $10:1 \rightarrow 5:1$)で 精製して標題化合物(6位アセトキシ混合物)21.2 g (72%) を得た。

> 【0112】一部分離された6位アセトキシ異性体それ ぞれについてスペクトルを測定した。

【0113】高極性成分(6 αアセトキシ体)

IR (液膜法) cm-1:3024, 1717, 1415, 1255, 1216, 758

NMR (CDC13, 400MHz) δ :1.31(3H, d, J=4.8Hz), 1.57-1.65 (2H, m), 1. 75–1. 86 (2H, m), 1. 98–2. 06 (1H, m), 2. 14–2. 23 (120 H, m) 2. 63-2. 74(1H, m), 2. 77-2. 88(1H, m), 3. 08(1H, d, J=1 5. 1Hz), 3. 80 (3H, s), 3. 82-3. 89 (1H, m), 4. 67-4. 85 (2H, m), 4, 98(1H, s), 6.70(1H, dd, J=6.3, 2.0Hz), 6.80(1H, dd, J=2.5, 1.9Hz), 6. 85 (1H, d, J=7.8Hz), 7. 01 (1H, d, J=7.8Hz) z), 7. 22(1H, t, J=7.8Hz)

Mass(EI):475 (M⁺)

【O 1 1 7】IR (液膜法) cm⁻¹:3462,2958,1715,1605,1582,1437,1249,1033,758

NMR (CDC13, 90MHz) δ :1.55-1.65(2H, m), 1.65-1.85(2H, m), 1.92(3H, s), 1.97-2.18(2H, m), 2.20-2.57(3H, m), 3.50 (1H, t, J=7.8Hz), 3.79(3H, s), 3.80-3.95(2H, m), 4.78(2H, d, J=6.5Hz), 6.68-6.84(2H, m), 6.92-7.25(2H, m)

$Mass(EI):493(M^+)$.

【0118】参考例5

2-メチル-4 a α - (3-メトキシフェニル) - 6, 8 a β - ジヒドロキシ- 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン1 5

[0119]

【化24】

【0120】アルゴン雰囲気下、2-(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)-4a α -(3-メトキシフェニル)-6-アセトキシ-8a β -ヒドロキシー1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-テトラヒドロイソキノリン(1.5g)を無水THF(20m1)に溶かし、水素化アルミニウムリチウム(0.35g)を加えた。室温で、30分反応させた後、0℃に冷却した。飽和ロッセル塩水溶液をゆっくりと滴下し、個体状になったところでクロロホルム(20m1)を加えよく撹拌し、セライトを通じて濾過した。クロロホルムでよく洗浄し、集めた濾液、洗浄液を減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム→アンモニア飽和クロロホルム)で精製し、標題化合物0.63g(71%、6-ヒドロキシ混合物)を得た。

[O 1 2 1] IR(KBr) cm⁻¹:3412, 1599, 1493, 1236, 1071, 893, 795, 723, 540

Mass(EI):291(M+).

【0122】参考例6

2-メチル-4a α -(3-メトキシフェニル)-6-40 オキソ-8a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイソキノリン $\underline{1}$

[0123]

【化25】

【0124】アルゴン雰囲気下、オキザリルクロリド (0.19ml) を無水塩化メチレン(12ml) に溶 10 かし、-55℃に冷却した。DMSOを塩化メチレン (1.5m1)に溶かした物をゆっくりと滴下し、同温 度で2分撹拌した。2-メチル $-4a\alpha-(3-$ メトキ シフェニル) -6, $8a\beta$ - ジヒドロキシ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ソキノリン(0.5g)を塩化メチレン(2m1)に溶 かした物を滴下し、洗浄液(塩化メチレン、2m1)も 加えた。−55℃で30分撹拌したところでトリエチル アミン(1.2m1)を加え、室温まで昇温した。蒸留 水(20m1)を加えて分液し、水層を塩化メチレン $(12m1 \times 2)$ でさらに抽出した。集めた有機層を、 飽和食塩水(10ml)で洗浄し、乾燥後濃縮した。シ リカゲルカラムクロマト(クロロホルム→2%メタノー ル/クロロホルム→5%メタノール/クロロホルム)で 精製し、標題化合物 0. 45g (91%) を得た。n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶し純品0.38g(7 7%、mp96-97℃)を得た。

[0 1 2 5] IR(KBr)cm -1:3406, 2944, 1711, 1605, 1578, 1452, 1257, 1114, 1038, 895, 774, 708

Mass(EI):289(M⁺)

【0126】実施例12

2-メチル-4 a α - (3-メトキシフェニル) -1 2 a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a -オクタヒドロ-キノリノ [2, 3 -g] イソキノリン 1 7

[0127]

【化26】

【0128】アルゴン雰囲気下、2-メチル-4a $\alpha-$ 50 (3-メトキシフェニル) -6-オキソ-8a $\beta-$ ヒド

 $\Box + b - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a ーテトラヒドロイソキノリン (100.9mg) を無水 エタノール (3 m 1) に溶かし、 o - アミノベンズアル デヒド(170mg)、メタンスルホン酸(56.6μ 1) を加えた。100℃で2時間反応させ、室温まで放 冷した。飽和炭酸水素ナトリウム(15m1)にあけ、 クロロホルム(10ml×2)で抽出、あわせた有機層 を飽和食塩水(10m1)で洗浄した。乾燥、濃縮後、 シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム→5%メタノ -ル/クロロホルム)で精製して、標題化合物116. 3mg (89%) を得た。

【0 1 2 9】 IR (液膜法) cm -1:3340,2941,1604,158 0, , 1430, 1235, 1039, 874, 750

NMR (CDC13, 400MHz) δ : 2.18(1H, d, J=14.1Hz), 2.30(3H, s), 2. 33-2. 41 (3H, m), 2. 46- 2. 50 (1H, m), 2. 85 (2H, q, J=1 0.1 Hz), 2.95-2.99(2 H, m), 3.33(1 H, d, J=17.5Hz), 3.40(1H, d, J=17.1Hz), 3. 60 (3H, s), 3. 70 (1H, d, J=17.1Hz), 6. 61 -6.63(1H, m), 7.01-7.06(3H, m), 7.41(1H, t, J=7.9Hz), 7.55(1H, t, J=6.6Hz), 7.66(1H, d, J=8.3Hz) 7.80(1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.3Hz)

Mass(EI):374(M⁺) .

【0130】同様にして、2-アミノベンズアルデヒド の代わりに2-アミノー4-メチルベンズアルデヒド、 2-アミノ-4-ブチルベンズアルデヒド、2-アミノ -4-ブロモベンズアルデヒド、2-アミノ-4-メト キシベンズアルデヒド、2-アミノ-4,5-ジメチル ベンズアルデヒド、2-アミノ-4、5-ジブロモベン ズアルデヒド、2-アミノ-4、5-ジメトキシベンズ アルデヒド、2-アミノ-4-クロロ-5-ブロモベン ズアルデヒドを用いるとそれぞれ 2 -メチル- 4 a α - 30 $(3-\lambda)+2$ ドロキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2 - メチル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 -$ ブチル $-12a\beta$ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] $\forall 1$ トキシフェニル) -8-ブロモ-12aβ-ヒドロキシ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ 40 色)を濾取した。 $\mathcal{N}-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) -8-メトキシ $-12a\beta-EF\Box+v-1, 2, 3, 4, 4a, 5,$ 12, 12 $a - \frac{1}{2} - \frac{1$ イソキノリン、2-メチル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8、9-ジメチル-12αβ-ヒドロキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-メチル $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8、9-ジブロ$ モ $-12a\beta$ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a,

元素分析 C23 H24 N2 O2 ・2 CH3 SO3 H・H2 Oとしての

66

5、12、12a-オクタヒドローキノリノ「2、3g] $\forall 1$ シフェニル) -8、 $9-ジメトキシ-12a\beta-ヒドロ$ キシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル $-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) -8-クロ ロ-9-ブロモ-12 a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

10 【0131】実施例13

2-メチル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル)-1 $2 a \beta - \forall \Gamma \Box + \nu - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1$ 2, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3 - g] イ ソキノリン 18

[0132]

【化27】

【0133】アルゴン雰囲気下、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル) - 1 2 a β -ヒドロキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン (86.1m)g)を酢酸(1m1)、48%臭化水素水溶液(1m 1) に溶かし、100℃で5時間反応させた。放冷後、 酢酸を留去し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10m 1) を加えた。クロロホルム/エタノール(3/1,1)5m1×2)で抽出し、集めた有機層を飽和食塩水(1 0m1)で洗浄した。乾燥後、濃縮し再びクロロホルム /エタノール(3/1、20m1)に溶かした。そこに メタンスルホン酸 $(31.3 \mu 1)$ を加え、溶媒を留去 し、カラムクロマト(セファデックスLH20、メタノ ール)で精製した。得られた、油状物にエーテルを加え て固化させ標題化合物のメタンスルホン酸塩55.2m g (53%、mp>250℃;185℃より茶褐色に変

[0 1 3 4] IR(KBr)cm -1:3040, 2928, 1615, 1580, 1492, 1420, 1263, 1150, 783, 742

NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ : 2.09-2.15(1H, m), 2.24(3H, s), 2. 3-2. 35(3H, m), 2. 40-2. 45(1H, m), 2. 73-2. 78(2H, m), 2. 9 0-2.94(2H, m), 3.30(1Hd, J=17.3Hz), 3.35(1H, d, J=17.0H z), 3.70(1H, d, J=17.0Hz), 6.41-6.47(1H, m), 7.90-7.01(3 H, m), 7.44(1H, t, J=7.5Hz), 7.59(1H, t, J=6.8Hz), 7.75(1 H, d, J=8. 3Hz) 7. 81 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 98 (1H, s)

 $Mass(FAB):361(M^{+} +H)$

計算値

С Η Ν S 52.62 6.01 4.91 11.24

実測値 52.48 6.22 5.08 11.53 . 【0135】同様にして、2-メチル-4aα-(3-メトキシフェニル) $-12a\beta$ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ[2,3-g]イソキノリンの代わりに2-メチル $-4a\alpha-(3-\lambda+2)$ $2 a \beta - \forall \Gamma = 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1$ ソキノリン、2-メチル-4αα-(3-メトキシフェ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ[2, 3-g]イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha$ $-(3-メトキシフェニル) -8-ブロモ-12a\beta-$ ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-メチル-4 a α - (3-メトキシフェニル) -8 -メトキシ-12 a $\beta -$ ヒドロキシ-1 , 2 , 3 ,[2, 3-g] (1)(3-メトキシフェニル) -8、9-ジメチル-12a 2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3 - g] イソキノ リン、2-メチル $-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル) -8、9-ジブロモ- $12a\beta$ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチル-4aa- (3-メトキシフェニル) -8、9-ジメトキシ-1 $2 a \beta - \forall \Gamma = 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 30$ 2. $12a - \frac{1}{2}a -$ ソキノリン、2-メチル $-4a\alpha-$ (3-メトキシフェ ニル) -8-クロロ-9-ブロモ-12aβ-ヒドロキ シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンを用いる とそれぞれ2-メチル-4αα-(3-ヒドロキシフェ ニル) -8-メチル $-12a\beta-$ ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ[2, 3-g]イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha$ ーヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキノリ ン、2-メチル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル) -8-ブロモー12a β -ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{$ (3-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ $-12a\beta$ a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ

ン、2-メチル $-4a\alpha-(3-$ ヒドロキシフェニル)

68

-8、9 - ジメチル -1 2 a β - ヒ F \Box + \flat - 1 , 2 ,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-メチル-4a\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル)-8、9-ジブロモ-1 $2 a \beta - \forall \Gamma \Box + \nu - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1$ [2, 12a - 479 + 479 + 479]2, 12a-3794 -3794ェニル) -8、9-ジメトキシ-12aβ-ヒドロキシ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-メチ \mathcal{V} $-4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル) -8-クロロ4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0136】参考例7

2-シクロプロピルメチル $-4a\alpha-(3-メトキシフ$ 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ソキノリン 19

[0137]

【化28】

【0138】アルゴン雰囲気下、2-(2,2,2-ト リクロロエトキシカルボニル) $-4a\alpha-(3-メトキ$ シフェニル) -6-アセトキシ-8αβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラ ヒドロイソキノリン(2.04g)を酢酸(50m1) に溶かし、亜鉛粉末(2.70g)を加えた。この懸濁 液を室温で4時間撹拌した後、セライトを通じて濾過し て亜鉛由来の不溶物を除いた。酢酸でよく洗いこみ濾液 -(3-ビドロキシフェニル)-8-ブチル $-12a\beta$ 40とあわせて酢酸を減圧留去した。飽和炭酸水素ナトリウ ム水溶液(50m1)を加え、クロロホルム(50m1 ×3) で抽出、飽和食塩水 (50m1) で洗浄した。乾 燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマト(クロロホル ム→5%メタノール/アンモニア飽和クロロホルム)で 精製し、N-ノル体(6位アセトキシ混合物)0.95 g (72%、Mass(EI):319(M+))を得た。

> 【0139】アルゴン雰囲気下、上記N-ノル体(0. 68g) を無水1, 2-ジクロロエタン(15m1) に 溶かし、プロトンスポンジ(0.46g)、シクロプロ 50 パンカルボニルクロリド(0.29ml)を加えた。溶

媒を減圧留去し、エーテル (20ml) を加え、1N塩 酸(20m1)、飽和食塩水(10m1)で洗浄した。 乾燥後、濃縮し得られた油状物をそのまま次反応に供し た (粗収量91%、Mass(EI):387(M⁺))。

【0140】アルゴン雰囲気下、上記油状物を、無水T HF (20m1) に溶かし0℃で水素化アルミニウムリ チウム (0.24g) を加えた。0℃で2時間、室温で 1時間反応させた後、飽和ロッセル塩水溶液(5m1) をゆっくりと加えた。クロロホルム (50m1) を加 え、セライトを通じて濾過しクロロホルムで洗浄した。 濃縮して得られた油状物をそのまま次反応に供した(粗 収量85%、Mass(EI):331(M⁺))。

【0141】アルゴン雰囲気下、オキザリルクロリド (0.15ml)を無水塩化メチレン(10ml)に溶 かし、-55℃に冷却した。DMSO(0.24m1) を無水塩化メチレン(1m1)に溶かした物をゆっくり と滴下し、-55℃で2分反応させた。そこに上記油状 物を無水塩化メチレン(2m1)に溶かした物を加え、*

高分解能マススペクトル: C21 H27 O3 Nとしての計算値 329.1991

【0143】同様にして、シクロプロパンカルボニルク ロリドの代わりにベンゾイルクロリド、フェニルアセチ ルクロリド、アクロイルクロリドを用いてそれぞれ2-ベンジル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル)-6-オ $+y-8a\beta-EFD+v-1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 $-(2-フェニルエチル) - 4 a \alpha - (3-メトキシフ$ ェニル) $-6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ニル) -6-3キソ-8 a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ソキノリンが得られる。

【0144】実施例14

2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メトキシフ エニル) -12 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12a-xpy=03-g] イソキノリン 20

[0145]

【化29】

【0146】アルゴン雰囲気下、2-シクロプロピルメ $-8a\beta-ヒドロキシ-1$, 2, 3, 4, 4a, 5,

70

*洗液(2m1)も加えた。-55℃で30分反応させた 後、トリエチルアミン(1.09m1)を加え、室温に 昇温した。蒸留水(15m1)を加えて分液し、水層を 塩化メチレン(10m1)でさらに抽出した。集めた有 機層を、飽和食塩水(10ml)で洗浄後、乾燥、濃縮 しシリカゲルカラムクロマト(クロロホルム→2%メタ ノール/クロロホルム)で精製して標題化合物0.48 g(3段階68%)を得た。

【0 1 4 2】IR (液膜法) cm-1:3404,2940,1711,1605,1 10 582, 1493, 1429, 1241, 1038, 897, 756

NMR (CDC13, 400MHz) δ :0.11(2H, d, J=5.9Hz), 0.50-0.55 (2H, m), 0.81-0.89(1H, m), 1.86-1.90(2H, m), 2.25-2.28(2)H, m), 2. 32–2. 37 (3H, m), 2. 39–2. 46 (1H, m), 2. 53 (1H, d, J=14.3Hz), 2.75-2.87(4H, m), 3.14(1H, d, J=14.3Hz), 3.77(3H, s), 6.70-6.72(1H, m), 6.97-6.98(2H, m), 7.20(1H, t, J=8.8Hz)

Mass(EI):329(M⁺)

実測値 329.1955 。

6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン (1 4 7. 2mg) を無水エタノール (5ml) に溶かし、o -アミノベンズアルデヒド (2 1 2. 4 m g) 、メタン スルホン酸 (73.5 μ1) を加えた。100℃で5時 間反応させ、室温まで放冷した。飽和炭酸水素ナトリウ ム(15m1)にあけ、クロロホルム(15m1×2) で抽出、あわせた有機層を飽和食塩水(15ml)で洗 浄した。乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマト(ク ロロホルム→2%メタノール/クロロホルム→5%メタ ソキノリン、2-アリル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェ 30 ノール/クロロホルム) で精製して、標題化合物162mg(91%)を得た。

> 【0 1 4 7】 IR (液膜法) cm⁻¹:3388,2938,1605,1580,1 493, 1433, 1241, 1042, 878, 758

> NMR (CDC13, 400MHz) δ :0.12(2H, d, J=6.1Hz), 0.53-0.57 (2H, m), 0.85-0.92(1H, m), 2.18(1H, d, J=14.1Hz), 2.33-2. 41(2H, m), 2. 40(1H, d, J=6.7 Hz), 2. 49-2.55(1H, m), 2. 86(2H, q, J=9.7Hz), 2.97-3.01(2H, m), 3.35(1H, d, J=17.7Hz)3.42(1H, d, J=17.1Hz), 3.63(3H, s) 3.71(1H, d, J=17.1Hz),6.61-6.64(1H, m), 7.03-7.08(3H, m), 7.41(1H, t, J=8.0H)

40 z), 7. 57 (1H, t, J=6. 7Hz), 7. 67 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 81 (1H, s), 7.95(1H, d, J=8.5Hz)

Mass(EI):414(M⁺)

【0148】同様にして2-シクロプロピルメチル-4 ーヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8,8 a - テトラヒドロイソキノリンの代わりに2-ベ ンジルー $4a\alpha$ ー (3-メトキシフェニル) - 6-オキ $y-8a\beta-1=1, 2, 3, 4, 4a, 5,$ 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 -50 $(2-フェニルエチル) - 4a\alpha - (3-メトキシフェ$

イソキノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフ

ェニル) $-12a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ[2,

ニル) $-6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ソキノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェ ニル) $-6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2,$ 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テトラヒドロイ ソキノリンを用いればそれぞれ2-ベンジル-4 a α-(3-メトキシフェニル) -12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ $-12a\beta-ヒドロキシ-1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 $a - \pi / 9$ ヒドローキノリノ [2, 3 - g]

3-g] イソキノリンが得られる。 【0149】また同様にして、2-アミノベンズアルデ ヒドの代わりに2-アミノ-4-メチルベンズアルデヒ ドを用い、2-シクロプロピルメチル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) -6 - オキソ -8 a β - ヒドロキシ 20 -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-Fh ラヒドロイソキノリン、2 -ベンジル-4 a α - (3 -メトキシフェニル) - 6 - オキソ - 8 a β - ヒドロキシ -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-テト ラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル)- $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 6 - オキソ - 8 a$ β - ξ -8,8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - アリル-4 8.8 a - テトラヒドロイソキノリンを用いれば、それ ぞれ2-シクロプロピルメチル-4 $a\alpha$ -(3-メトキ シフェニル) -8-メチル-12αβ-ヒドロキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジ $\mathcal{N}-4a\alpha-(3-)$ トキシフェニル)-8-メチルー 12 a β ーヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 [2, 12a-x09+x0-x0]ソキノリン、 $2-(2-フェニルエチル)-4a\alpha-$ ドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 $2 - アリル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 \forall F N - 1 \ 2 \ a \ \beta - E F \Box + b - 1, \ 2, \ 3, \ 4, \ 4$ $a, 5, 12, 12a - \frac{1}{2}a - \frac{1}{2}b + \frac{1}$ 3-g] イソキノリンが得られる。

【0150】同様にして、2-アミノ-4-ブチルベン ズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4 a $\alpha - (3 - \lambda + 2)$ フェニル) $-6 - \lambda + 2 - 8 a \beta - \beta$ ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 72

8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ベンジルー4 a α - (3-メトキシフェニル) <math>-6-オキソ-8 a β - $\forall F = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8,$ 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - (2 - フェニル エチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -6-オ$ キソ-8 a β - ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 -アリル-4 a α - (3 -メトキシフェニル) -6 -オ キソ-8 a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 10 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリンを用 いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4αα- $(3-メトキシフェニル) - 8 - ブチル-12a\beta-ヒ$ ドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 $2 - ベンジル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8$ $- \vec{J} + \vec{J}$ a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2. 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) - $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - ブチル - 12$ $a\beta - \forall \Gamma = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,$ 12a - 479 + 179ノリン、2-アリルー4αα-(3-メトキシフェニ (μ) -8-ブチル $-12a\beta-$ ヒドロキシ-1, 2,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ[2, 3-g]イソキノリンが得られる。

【0151】同様にして、2-アミノ-4-ブロモベン ズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4a α -(3-メトキシフェニル) -6-オキソ-8 α β - $\forall F = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8,$ 30 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ベンジル-4 a $\alpha - (3 - \lambda)$ キシフェニル) $-6 - \lambda$ キソ $-8 a \beta \forall F = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8,$ 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - (2 - フェニル エチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-6-オ$ キソ-8 a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 -アリル-4 $a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-6-オ $+y-8a\beta-EFD+y-1$, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリンを用 (3-メトキシフェニル) -8-メチル $-12a\beta-$ ヒ 40 いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル $-4a\alpha-$ (3-メトキシフェニル) -8-プロモ-12aβ-ヒ ドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-8$ $- \forall \Box = 1 \ 2 \ a \ \beta - \Box = 1 \ 2 \ 3 \ 4 \ 4$ a, 5, 12, 12a-xpy=03-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル)- $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - プロモー 1 2$ $a\beta - E F \Box + b - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 50 12a-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキ

ノリン、2-アリルー $4a\alpha-(3-$ メトキシフェニ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリンが得られる。

【0152】同様にして、2-アミノ-4-メトキシベ ンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル-4 $a\alpha-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-8a\beta$ 8,8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ベンジルー β - ξ -8,8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - (2-フェ ニルエチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル) -6$ $-オキソ-8 a \beta - ヒドロキシ-1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリ ン、2-アリル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル)- $6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン を用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4 a $\alpha - (3 - \lambda + 2)$ フェニル) $-8 - \lambda + 2 - 12 a$ 20 $\lambda - 4 a \alpha - (3 - \lambda + 2)$ エニル) -6 - 3 + 2 - 2 β - ξ -2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノ リン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-メトキシフェニ$ ル) -8-メトキシ $-12a\beta-$ ヒドロキシ-1, 2,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ[2,3-g]イソキノリン、2-(2-フェニル エチル) $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) -8-メ トキシ-12 $a\beta$ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ[2, トキシフェニル) -8-メトキシ $-12a\beta-$ ヒドロキ シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタ ヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリンが得られ る。

【0153】同様にして、2-アミノ-4、5-ジメチ ルベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル $a\beta - \forall \Gamma = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6,$ 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ベンジ $N-4 a \alpha - (3-)$ トキシフェニル) -6- オキソー 40 $8a\beta$ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - (2 -フェニルエチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ $-6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4,$ 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリ ン、2-アリル-4a $\alpha-$ (3-メトキシフェニル) - $6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン を用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4 a $\alpha - (3 - \lambda) + +$ シフェニル) - 8, 9 -ジメチル- 1 50 $\lambda - 4$ $\alpha - (3 - \lambda) + + シフェニル<math>) - 6 - \lambda + \lambda - 1$

74

 $2 a \beta - \forall \Gamma \Box + \nu - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1$ 2, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3 - g] イ ソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-メトキシフ$ ェニル) -8, $9-ジメチル-12a\beta-ヒドロキシー$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-g)フェニルエチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ - (3-メトキシフェニル)-8,9-ジメチル-12 $a\beta - \forall \Gamma = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,$ 12a-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキ ノリンが得られる。

【0154】同様にして、2-アミノー4、5-ジブロ モベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチル $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) - 6-オキソ-8$ $a\beta - E\beta \Box + b - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ベンジ $8a\beta$ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - (2 -フェニルエチル) $-4a\alpha-(3-x)$ キシフェニル) -6-3キソ-8 a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリ ン、2-アリル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル)-6-3キソ-8 a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン を用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4 a $\alpha - (3 - x)$ キシフェニル) -8, 9 - ジブロモ - 1 $2 a \beta - \forall \Gamma \Box + \nu - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1$ ソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-メトキシフ$ ェニル) -8, 9-ジブロモ-12aβ-ヒドロキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ $-8, 9-iiiu = -12a\beta - iiu = -1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリルー $4a\alpha$ - (3-メトキシフェニル) -8, 9-ジブロモ-12 $a\beta - \xi = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,$ 12a-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキ ノリンが得られる。

【0155】同様にして、2-アミノー4、5-ジメト キシベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピルメチ 8 a β - ヒドロキシ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ベンジ

 $8a\beta - \forall \Gamma = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6,$ 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2-(2-フェニルエチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -6-3キソー8 a β ーヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリ ン、2-アリル-4a $\alpha-$ (3-メトキシフェニル) - $6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン を用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメチル-4 a α - (3 - メトキシフェニル) <math>-8, 9 - ジメトキシ <math>-10 フェニル) -12 a β - L ドロキシ-1, 2, 3, 4, 12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 2, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3 - g] イ ソキノリン、2-ベンジル-4αα-(3-メトキシフ ェニル) -8, $9-ジメトキシ-12a\beta-ヒドロキシ$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒ -フェニルエチル) - 4 a α - (3 - メトキシフェニ ル) -8, $9-ジメトキシ-12a\beta-ヒドロキシー$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル 20 $-4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8, 9 - ジメト$ キシ-12 a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリンが得られる。

【0156】同様にして、2-アミノー4-クロロー5 - ブロモベンズアルデヒドを用い、2-シクロプロピル メチル $-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-6-オキy-8aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - ベ ンジルー $4a\alpha$ ー (3-メトキシフェニル) - 6-オキ 30 $y - 8 a \beta - E \Gamma \Box + b - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5,$ 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイソキノリン、2 - $(2-フェニルエチル) - 4a\alpha - (3-メトキシフェ$ ニル) $-6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ソキノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェ ニル) $-6-オキソ-8a\beta-ヒドロキシ-1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - テトラヒドロイ ソキノリンを用いれば、それぞれ2-シクロプロピルメ -9-ブロモ $-12a\beta-$ ヒドロキシ-1, 2, 3,4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha-$ (3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-ブロモー 12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 1 2. 12a-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]イ ソキノリン、2-(2-フェニルエチル)-4 a α-(3-メトキシフェニル)-8-クロロ-9-ブロモー

76

12 a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3 - g] イ ソキノリン、2-アリル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェ ニル) -8-クロロ-9-プロモ $-12a\beta-$ ヒドロキ シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンが得られ

【0157】実施例15

2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-ヒドロキシ 4 a, 5, 1 2, 1 2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン 21

[0158]

【化30】

【0159】アルゴン雰囲気下、2-シクロプロピルメ チルー $4 a \alpha - (3 - \lambda)$ キシフェニル) $-12 a \beta \forall F \Box + b - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a$ -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン (141.5mg)を酢酸(1m1)、48%臭化水素 水溶液(1m1)に溶かし、100℃で5時間反応させ た。放冷後、酢酸を留去し飽和炭酸水素ナトリウム水溶 液(10m1)を加えた。クロロホルム/エタノール (3/1、15m1×2) で抽出し、集めた有機層を飽 和食塩水(10ml)で洗浄した。乾燥後、濃縮し再び クロロホルム/エタノール(3/1、20m1)に溶か した。そこにメタンスルホン酸 $(31.3 \mu 1)$ を加 え、溶媒を留去し、カラムクロマト(セファデックスL II20、メタノール)で精製した。得られた、油状物に エーテルを加えて固化させ標題化合物のメタンスルホン 酸塩62.5mg(38%、皿>250℃;170℃よ り茶褐色に変色)を濾取した。

[0 1 6 0] $IR(KBr)cm^{-1}:3300, 2920, 1603, 1579, 1490,$

NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ :0.23-0.35(2H, m)0.60-0.64(2 H, m), 1.01-1.09(1H, m), 2.15-2.20(1H, m), 2.39-2.55(2H, m), 2.60-2.79(3H, m), 3.05-3.18(2H, m), 3.32-3.45(2H, m), 3.63(1H, d, J=16.5Hz), 6.44-6.50(1H, m), 6.94-7.08(3 H, m), 7.39-7.43(1H, m), 7.57-7.63(1H, m), 7.64(1H, d, J=8.1Hz), 7.79(1H, s), 7.92(1H, d, J=8.1Hz)

Mass (FAB): $401 (M^+ + H)$

元素分析 C26 H28 N2 O2 ・ 2 CH3 SO3 H・ 0. 5 H2 Oとしての

С Η N S

計算値 55.89 6.20 4.65 10.66 実測値 55.81 6.25 4.65 10.79 .

77

【0161】同様にして、2-シクロプロピルメチルー $4a\alpha-(3-メトキシフェニル)-12a\beta-ヒドロ$ キシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリンの代わ りに、2-ベンジル-4αα-(3-メトキシフェニ ν) -12 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、2- (2-フェニルエチル) -4 a 10 ドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a- $\alpha - (3 - \lambda + 2)$ フェニル) $-12 a \beta - 2 \pi$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリ $\mathcal{N}-4a\alpha-(3-\lambda)$ キシフェニル) $-12a\beta-$ ヒ ドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 2-シクロプロピルメチル-4a $\alpha-(3-メトキシフ$ ェニル) -8-メチル $-12a\beta-$ ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロー キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-20 $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - メチル - 12$ $a\beta$ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, $12a - \frac{1}{2}a - \frac{1$ ノリン、 $2-(2-フェニルエチル)-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル) -8-メチル-12αβ-ヒドロキ シ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ア リルー $4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-メチル12, $12a - \frac{1}{2}$ イソキノリン、 $2-シクロプロピルメチル-4a\alpha$ $(3-メトキシフェニル) - 8 - ブチル - 1 2 a \beta - ヒ$ ドロキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 $2 - ベンジル - 4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8$ $-ブ + N - 12 a \beta - E + C + D + D - 1, 2, 3, 4, 4$ a, 5, 12, 12a-xpy=0 $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - ブチル - 12$ $a\beta - \forall \Gamma = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,$ 12a-オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキ **ノリン、2-アリル-4αα-(3-メトキシフェニ** ル) -8-ブチル-12aβ-ヒドロキシ-1, 2,3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ[2, 3-g]イソキノリン、2-シクロプロピル メチル $-4a\alpha$ -(3-メトキシフェニル)-8-ブロモ $-12a\beta$ ーヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、2 -ベンジル-4 a α - (3 - y +

1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-g)フェニルエチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] $\forall \forall + \exists \exists \exists \alpha = 1$ オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 2-シクロプロピルメチル $-4a\alpha-(3-メトキシフ$ ェニル) -8-メトキシ $-12a\beta-$ ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロー キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジルー $4 a \alpha - (3 - x)$ + キシフェニル) -8 - x + キシー1 $2 a \beta - \forall \Gamma \Box + \nu - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1$ $[2, 12a - \pi / 9 + \pi / 9]$ ソキノリン、 $2-(2-フェニルエチル)-4a\alpha (3 - メトキシフェニル) - 8 - メトキシ - 12 a \beta -$ ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-アリル $-4a\alpha-(3-$ メトキシフェニル)- $8 - メトキシ - 12 a \beta - ヒドロキシ - 1, 2, 3,$ 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチ $\mathcal{V}-4$ a $\alpha-(3-$ メトキシフェニル)-8, 9-ジメ チル-12 a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ[2, 3-30 g] イソキノリン、2 -ベンジル-4 a α -(3 -メト キシフェニル) -8, $9-ジメチル-12a\beta-ヒドロ$ キシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2- $(2-フェニルエチル) - 4a\alpha - (3-メトキシフェ$ ニル) -8, $9 - ジメチル - 12 a \beta - ヒドロキシー$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル $-4a\alpha-(3-\lambda)+2\pi$ $\mathcal{W}-12 a \beta - ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a,$ 40 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル $-4a\alpha$ -(3-x)キシフェニル)-8, 9-ジブロモ-12 $a\beta - \forall \Gamma = 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,$ 12a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキ ノリン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-メトキシフェニ$ ν) - 8. 9 - ジブロモ - 1 2 a β - ヒドロキシ - 1. 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロー キノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェ ニルエチル) $-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -キシフェニル) -8-ブロモ $-12a\beta-$ ヒドロキシ-50-8, 9-ジブロモ $-12a\beta-$ ヒドロキシ-1, 2,

3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル $-4a\alpha$ (3-メトキシフェニル)-8,9-ジブロモー12 $a\beta - \forall \Gamma \Box + \nu - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,$ 12a - オクタヒドローキノリノ[2, 3-g]イソキノリン、2 - シクロプロピルメチル - 4 a α - (3 - メ トキシフェニル)-8, $9-ジメトキシ-12a\beta-ヒ$ $F \Box + b - 1$, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、 $2 - \langle \langle \rangle \rangle$ $2 - \langle \langle \rangle \rangle$ 8, $9 - ジメトキシ - 12 a \beta - ヒドロキシ - 1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニル エチル) $-4a\alpha - (3-メトキシフェニル) -8,9$ $-ジメトキシ-12a\beta-ヒドロキシ-1, 2, 3,$ 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリル-4aα-(3-メトキシフェニル) - 8, 9-ジメトキシ-12 $a\beta - \forall \Gamma \Box + \nu - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12,$ $12a - \frac{1}{2}a - \frac{1$ ノリン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-メ トキシフェニル)-8-クロロ-9-ブロモ $-12a\beta$ a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、 $2-ベンジル-4a\alpha-(3-メトキシフェニル)$ -8-クロロ-9-ブロモ-12aβ-ヒドロキシー 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-g)フェニルエチル) $-4a\alpha-(3-x)$ -8-9ロロ-9-7ロモ $-12a\beta-$ ヒドロキシ-301, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-アリル $-4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 8 - クロロー9$ a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ[2, 3-g] イソキノリンを用いればそれぞれ、2-ベンジ ルー $4a\alpha$ - $(3-ヒドロキシフェニル)-12a\beta$ --オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-(2-フェニルエチル) $-4a\alpha$ -(3-ヒド 40 ロキシフェニル) $-12a\beta-ヒドロキシ-1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ[2, 3-g]イソキノリン、2-アリル $-4a\alpha$ $-(3-ヒドロキシフェニル)-12a\beta-ヒドロキシ$ -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒ ドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シク ロプロピルメチル-4αα-(3-ヒドロキシフェニ (1, 1) (1, 2) (1, 2) (1, 2) (1, 2) (1, 2)3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ

 β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 1 2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3 - g] イソキノ リン、 $2-(2-7ェニルエチル) - 4a\alpha - (3-ヒ$ ドロキシフェニル) -8-メチル-12αβ-ヒドロキ シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ア リルー $4a\alpha$ ー(3ーヒドロキシフェニル)-8ーメチ ルー12 $a\beta$ ーヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 a, g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル $-4a\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル) -8-ブチル-12aβ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリ ン、2-ベンジル-4αα-(3-ヒドロキシフェニ (μ) - 8 - ブチル - 1 2 a β - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a - オクタヒドローキノ リノ[2, 3-g]イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) $-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル) -8-$ 20 $\vec{J} \neq \nu - 12 a \beta - \nu + \nu - 1$, 2, 3, 4, 4 $a, 5, 12, 12a - \frac{1}{2}$ 3-g] イソキノリン、2-アリル $-4a\alpha-(3-$ ヒ ドロキシフェニル) -8-ブチル-12αβ-ヒドロキ シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタ ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シ クロプロピルメチルー4αα-(3-ヒドロキシフェニ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ[2,3-g]イソキノリン、2-ベンジル-4a α - (3 - ヒドロキシフェニル) - 8 - ブロモー12 a β - ξ -2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3 - g] イソキノ リン、 $2-(2-7 エニルエチル) - 4 a \alpha - (3-ヒ$ ドロキシフェニル) -8-プロモ-12αβ-ヒドロキ シー1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オクタ ヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-ア リルー $4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-8-プロ $E-12a\beta-EFD+v-1, 2, 3, 4, 4a,$ 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3-[g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4 a α - (3-ヒドロキシフェニル) -8-メトキシ-12a β - ξ -2 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3 - g] イソキノ リン、2-ベンジル-4αα-(3-ヒドロキシフェニ ν) $-8-メトキシ-12a\beta-ヒドロキシ-1, 2,$ 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニル エチル) $-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル) -8-$ メトキシー12 $a\beta$ -ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジル-4a 50 a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノリノ <math>[2,

3-g] 4y+1y>, 2-yyy-4 $a\alpha-(3-y)$ ドロキシフェニル) -8-メトキシ-12αβ-ヒドロ キシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチルー4αα-(3-ヒドロキシフェ ニル) -8, $9 - ジメチル - 12 a \beta - ヒドロキシー$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジ \mathcal{V} $-4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル) -8,9-ジメチル-12a β -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 10 3, 4, 4 a, 5, 12, 12a-オクタヒドローキノ a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ[2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) - $4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-8,9-ジメチ$ ル-12 a β - ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] $\forall 1$ キシフェニル) -8, 9-ジメチル-12αβ-ヒドロ キシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a -オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチルー4αα-(3-ヒドロキシフェ 20 ニル) -8, $9-ジプロモ-12a\beta-ヒドロキシー$ 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジルー $4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル) -8, 9-ジ プロモ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ[2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) - $4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-8,9-ジブロ$ モ $-12a\beta$ -ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, g] $\forall y \neq J$ $\exists y \neq J$ $\exists x \neq$ キシフェニル) -8, $9-ジプロモ-12a\beta-ヒドロ$ キシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オク タヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-シクロプロピルメチル-4αα-(3-ヒドロキシフェ ニル) -8, 9-ジメトキシ-12aβ-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒド ローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2-ベンジルー $4a\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル)-8,9-ジa, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ[2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニルエチル) - $4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル)-8,9-ジメト$ キシ-12 a β-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3g] イソキノリン、2-アリル $-4a\alpha-(3-$ ヒドロ キシフェニル) -8, $9-ジメトキシ-12a\beta-ヒド$ ロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オ クタヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン、2 -シクロプロピルメチル-4 a α- (3-ヒドロキシフ 50 m.p.:137~143 ℃

82

ェニル) -8-クロロ-9-ブロモ-12aβ-ヒドロ キシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オク タヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン、2-ベンジルー $4a\alpha$ -(3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-9 - ブロモ-12aβ - ヒドロキシ-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノ リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-(2-フェニル エチル) $-4a\alpha-(3-ヒドロキシフェニル) -8-$ クロロー9ーブロモー12a β ーヒドロキシー1, 2, リノ [2, 3-g] イソキノリン、2-アリルー $4a\alpha$ - (3-ヒドロキシフェニル)-8-クロロ-9-ブロ モー12a β -ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ「2, 3g] イソキノリンが得られる。

【0162】実施例16

 $4 a \alpha - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 4,$ 4a, 5, 12, 12aβ-オクタヒドローキノリノ[2, 3-g] イソキノリン 22

[0163]

【化31】

[0164]2-(1-x+y-2-x+y-4, 4,5, 12, 12 a - オクタヒドローキノリノ [2, 3 - 30 4 - トリクロロブチル) -4 a α -(3 - メトキシフェ (± 1)) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a β -オクタヒドローキノリノ[2,3-g]イソキノリン1 46.8mg (0.282mmol)を酢酸1.5ml に溶かし、亜鉛184.6mg(2.82mmol)を 加えて室温で3時間撹拌した。反応液をメタノールで洗 浄しながらハイフロスーパーセルを用いてろ過し、ろ液 を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液4m 1を氷冷しながら加え、10mlのクロロホルム/メタ ノール=3/1で2回抽出した。得られた有機層を飽和 メトキシー $1 2 a \beta$ - ヒドロキシー1, 2, 3, 4, 4 40 食塩水1 0 m 1で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥 後、濃縮した。得られた黄褐色のアモルファス127. 3mgをクロロホルム0.5mlに溶かし、氷冷しなが らメタンスルホン酸85mg(0.884mmo1)の クロロホルム溶液を加えた。溶媒を留去し、得られた残 渣をカラムクロマトグラフィー(セファデックスLH-20、メタノール) で分離精製すると、125.3mg の標題化合物のメタンスルホン酸塩が得られた(収率 82.8%)。

【0165】標題化合物のメタンスルホン酸塩

IR(KBr法)cm-1:3400,2940,2776,1599,1454,1199,1044,774,561,536

NMR (CDC13, 500MHz) δ :1.60 ~2.30(1H, brs), 2.37 ~2.48(2H, m), 2.78 ~2.92(7H, m), 3.10 ~3.23(1H, m), 3.35 ~3.52(4H, m), 3.65 ~3.79(5H, m), 4.55(1H, d, J=17.7H z), 3.68(3H, s), 6.50(1H, dd, J=7.9, 2.1Hz), 7.02(1H, s), 7.08(1H, d, J=7.9Hz), 7.17(1H, t, J=7.9Hz), 7.71(1H, m, J=7.93 Hz), 7.88(1H, t, J=7.9Hz), 7.93(1H, d, J=8.6Hz), 8.42(1H, d, J=8.6 Hz), 8.52(1H, s), 8.91(1H, brs), 9.35(1H, b rs)

Mass(FAB法):345(M+ +1)

高分解能マススペクトル(FAB法)

C23 H25 N2 Oとしての計算値:345.1967

実測値:345.1993。

【0166】実施例17

[0167]

[化32]

【0168】アルゴン気流下、t-ブトキシカリウム102.7mg(0.915mmo1)を無水DMF2m 1に溶かし、n-プロパンチオール0.15ml(1.328mmo1)を加えて数分間加熱環流した。放冷した*

元素分析 C22 H22 N2 O・2 CH3 SO3 H・H2 Oとしての

C H N S

計算値 53.32 5.97 5.18 11.86 実測値 53.04 5.65 5.10 11.48 。

【0170】 実施例18

(a) オピオイドレセプターとのbinding assay と鎮 痛活性(モルモット回腸収縮抑制作用、マウス輸精管収 縮抑制作用)

(実験方法) 結合実験はモルモットの大脳のホモジネー 40トを0.7mgprot/tubeのタンパク質量になるようにtris buffer で希釈して反応液に加えて使用し、J.Magnan et. al.,Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.,319,197 (1982)) に従って実施した。リガンドについては、ホットは3 H-DAGO (μ)、DPDPE (δ)、E

84

*後、 $4a\alpha-(3-)$ トキシフェニル) -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a β - オクタヒドローキノリ ノ [2, 3-g] イソキノリン62. 9mg (0.18 3mmo1)を無水DMF2m1に溶かしたものを加え た。更に無水DMF2m1で洗浄し、その洗浄液も加え た後、3時間加熱還流した。反応液を放冷し、酢酸1m 1を加えた後減圧下でDMFを留去した。残渣に飽和炭 酸水素ナトリウム水溶液4m1、水4m1、飽和食塩水 6m1を加え、温めたクロロホルム:メタノール=5: 10 2の混合溶媒20m1で2回抽出した。有機層を無水硫 酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣 にクロロホルム:メタノール=5:2の混合溶媒4m1 を加えて氷冷しながら、メタンスルホン酸88.8mg (0.924mmol) のメタノール溶液を加えてpH 2とした。溶媒を留去し、その残渣をカラムクロマトグ ラフィー(セファデックスLH-20、メタノール)で 分離精製すると、54.5mgの標題化合物のメタンス ルホン酸塩が得られた(収率 57.0%)。

【0169】標題化合物のメタンスルホン酸塩

20 融点:163 ~169 ℃

IR(KBr法)cm-1:3400,2934,2798,1599,1466,1197,1052,785,561,536

NMR (DMSO-d6+CD30D, 500MHz) δ : 2. 08 (1H, td, J=13. 9, 3. 7 Hz), 2. 46 (6H, s), 2. 45 \sim 2. 53 (1H, m), 2. 59 \sim 2. 68 (1H, m), 2. 75 \sim 2. 85 (1H, m), 3. 30 (1H, d, J= 13. 2Hz), 3. 36 \sim 3. 48 (3H, m), 3. 48 \sim 3. 56 (2H, m), 3. 75 (1H, d, J=17. 2 Hz), 6. 56 (1H, dd, J=7. 9, 1. 6Hz), 6. 91 \sim 6. 94 (1H, m), 6. 98 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 07 (1H, t, J=7. 9Hz), 7. 78 (1H, t, J=7. 3Hz), 7. 9 5 (1H, t, J= 7. 3Hz), 8. 03 (1H, d, J=8. 2Hz), 8. 12 (1H, d, J=8. 30 2Hz), 8. 71 (1H, s)

Mass(FAB法):331(M+ +1)

KC(κ)を用い、コールドはナロキソン(μ)、DADLE(δ)、ナロキソン(κ)を用いた。又、本発明の化合物のアゴニスト、アンタゴニスト活性はモルモットの回腸、マウスの輸精管を用い、Takemoriらの方法(Takemori, A. E. et. al., Eur. J. Pharmacol.,85,163(1982))に従って実施した。表 $1 \sim 3$ に主な化合物のオピオイド活性を記載した。

[0171]

【表1】

表1 キノリン、キノキザリン骨格化合物のオピオイド受容体に対する無和性

化合物No			Binding	Assay		
	K i	i Yalues (nM)	Values (nM)		Ki ratio	
	. μ	δ	K	μ/δ	κ/δ	к/ш
<u>5</u>	664	4. 15	(69800)	152	(16000)	(105)
	(4#5-902)	{2.90-6.41}				
1	2320	1. 12	1750	2078	1509	0.77
	(1110-10800)	(0. 70-1. 64)	(1440-2300))		
13	175	9. 90	42. 0	194	46. 7	0.24
18	723	1. 71	1550	423	9 O B	2. 14
	(510-1450)	(1. 15-2. 46)	(964-2970)	-		

[0172]

【表 2 】 表 2 キノリン、キノキザリン骨格化合物のオピオイド活性 1

化合物Ko	GP I			
	1050	+na loxone	tmor-BNI	
	(nM)	DR	DR	
<u>5</u>	114425	8.79	1. 05	
	(71880-1842608)	(0. 67-0. 93)	(0.85-1.31)	
<u>1</u>	26470	0.89	1. 50	
	(18539-37795)	(1.783-1.25)	(0.916-2.27)	
<u>,13</u>	10733	0, 94	2. 48	
<i>'</i>	(9035-12749)	(1.786-1.12)	(1, 92-3, 17)	

[0173]

【表3】

表3 キノリン、キノキザリン骨格化合物のオピオイド活性2

化合物Re	MAD		
	1 C 5 O	+NT I	
	(MA)	DA	
<u>5</u>	65. 7	89. 7	
1	50. 0	91.9	
	± 6. 32		
13	4, 4	55. 9	
	± 1. 19		
<u>18</u>	350. 2	50.4	
	± 88. 7		

【0174】(b) ConA刺激によるマウスT細胞増殖抑 制

ュを通して単細胞浮遊液とした。この浮遊液を5×10 6 /m l に調製し、その100μ1を96穴プレートの 各Wellにまいた。脾細胞をまいたプレートにmitogen の ConA (1 μ g/ml) を 5 0 μ 1/well及び各濃度の化合物 (0.1, 0.5, 0.75, 1.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10, 12.5, 1 5, 17.5, 20 μg/ml) を 5 0 μg/well加え、3 7℃のC ○2 インキュベーター内で48時間培養した。培養後8*

*時間前に [3 H] thymidine (2 μ Ci/ 1 0 μ l/well) を添加した。添加して8時間後にセルハベスターで濾紙 (実験方法)無菌的にマウスより脾臓を摘出し、メッシ 20 上に細胞を捕集し、乾燥後トルエン系シンチレーターを 加え、シンチレーションカウンターで細胞に取り込まれ た [3 H] thymidine の放射能を測定した。

88

【0175】そして、T細胞増殖抑制率は次式に従って 算出した。

[0176]

【数1】

す。

(化合物非添加時の放射能) - (化合物添加時の放射能)

(化合物非添加時の放射能) - (Con A非添加時の放射能)

【0177】表4に主な化合物のT細胞増殖抑制率を示

[0178]

【表4】

89

表 4

化合物濃度 (μg/nl)	Con人刺激によるT網島増殖抑制率			
	7	12		
0. 1	0 (+5)	0		
0. 5	0 (+9)	o		
0, 75	0 (+8)	1		
1. 0	0 (+10)	1 5		
2. 5	0 (+6)	1 2		
5. 0	3	2 2		
7. 6	2	4 6		
1 0. D	2 9	7 5		
1 2. 5	4 0	8 3		
1 5. 0	4 8	9 8		
1 7. 6	6 3	100		
20.0	6 4	1 0 0		
1050	_	8. 5 μ g/m i		

カッコ内の数値は、増強傾向にあった群の増強率を示している。

【0179】薬理試験結果

表 $1 \sim 3$ より本発明化合物はオピオイドの δ - 受容体に 非常に選択性の高いアゴニストであることがわかった。 -1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a α — 才夕夕 ヒドローキノリノ [2, 3-g] イソキノリン7は δ 受 容体に非常に高い選択性を示している ($\mu/\delta=207$ 0)。また、7のモルモットの回腸の収縮抑制作用 $(\mu \, \kappa \, \mathcal{E})$ を存体を多く持つ)は弱く、 μ ーアンタゴニス トナロキソン、κーアンタゴニストnor-BNIにほと んど影響されないのに対し、マウス輸精管の収縮抑制作 用 (δ 、 μ 受容体を多く持つ) は強く、 δ ーアンタゴニ ストNTIにより92倍シフトする。また、窒素置換基 にシクロプロピルメチル基を持つ12のマウス輸精管の 40

収縮抑制作用は更に強く、NTIにより56倍シフトす る。このように本発明の化合物はδ-受容体に非常に選 択性の高いアゴニストであり、しかも非ペプチド性の化 特に2-メチル-4a α -(3-ヒドロキシフェニル) 30 合物であることから、血液脳関門の通過が可能でペプチ ダーゼに対する安定性が高い。また、表4より明らかに 化合物7、12は免疫抑制作用を示している。一般にオ ピオイド受容体のアゴニストは鎮痛作用を有するため、 そのサブタイプであるδ-受容体のアゴニスト活性を持 つ7,12は鎮痛剤として使用できる。

[0180]

【発明の効果】本発明の一般式(1)で示されるイソキ ノリン誘導体はδ-受容体に高い選択性を示すアゴニス トであり、免疫抑制剤、鎮痛剤として使用できる。

フロントページの続き

(72)発明者 遠藤 孝

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会 社基礎研究所内

(72)発明者 松本 修

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会 社基礎研究所内